UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U — N° 464

LA PHARMACOPÉE FRANÇAISE

DANS L'ÉVOLUTION SCIENTIFIQUE, TECHNIQUE ET PROFESSIONNELLE

THÈSE

pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

présentée par

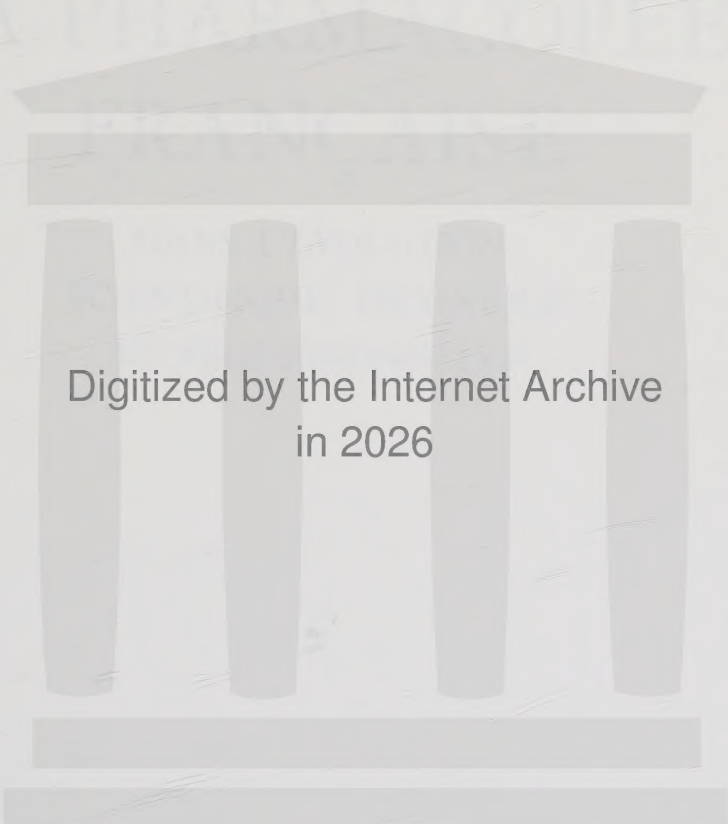
Jacqueline SALLER

Pharmacien Inspecteur Principal de la Santé

1968

Jury :

MM. G. DILLEMANN, Professeur, *Président*
M.-M. JANOT, Professeur
Mme M. PLAT, Maître de Conférences } *Examinateurs*


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0080

LA PHARMACOPÉE FRANÇAISE

DANS L'ÉVOLUTION SCIENTIFIQUE, TECHNIQUE ET PROFESSIONNELLE

(Thèse présentée et soutenue devant la Faculté de pharmacie de Paris le 16 novembre 1968, en vue de l'obtention du doctorat d'Université en pharmacie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

M. P. MALANGEAU, *Doyen*,
M. M. GUILLOT, *Assesseur*, 0 +
M. P. DELAVEAU, *Assesseur*,
M. L. RODINEAU, *Secrétaire Général*, +
Mme S. FERRARI, *Attaché Principal*,
M. L. JEANDEL, *Attaché*,
Mme M.L. ESPINASSE, *Attaché*,
M. A. BRENN, *Attaché*, +
M. A. JACOB, *Attaché*, +
Mme A.M. MUR, *Attaché*,
Mlle E. FRIZOL, *Attaché*,
M. J. TRICAN, *Attaché*.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. L. LAUNOY, 0 +
M. P. FLEURY, 0 +
M. M. PICON, 0 +

PROFESSEURS

MM. M.-M. JANOT, Membre de l'Institut, 0 +, ... *Pharmacie Galénique*
G. VALETTE, 0 + ... *Pharmacodynamie*
R. PARIS, 0 + ... *Matière Médicale*
M. GUILLOT, 0 + ... *Physique*
J. A. GAUTIER, 0 + ... *Chimie Organique*

Mlle S. LAMBIN, + ... *Microbiologie*

MM. Y. RAOUL, + ... *Physiologie*
J. COURTOIS, + ... *Chimie Biologique*
L. DOMANGE, 0 + ... *Chimie Générale et Minérale*
R. TRUHAUT, Membre de l'Institut, 0 + *Toxicologie*
A. MORETTE, + ... *Hydrologie*
R. CAVIER, + ... *Parasitologie*
A. QUEVAUVILLER, + ... *Hygiène et Education Sanitaire*
R. MOREAU, + ... *Pharmacie Chimique*
A. GERMAN ..... *Virologie et Sérologie*
M. PIETTE, + ... *Biologie Sanguine, Hématologie*
P. MALANGEAU ..... *Chimie Analytique*
M. GIRARD, + ... *Biochimie Appliquée*
G. DILLEMANN ..... *Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie*
G. DEYSSON, + ... *Botanique*

MM.	R. MICHEL	*Endocrinologie*
	J. FLAHAUT	*Minéralogie*
	J. RENAULT	*Chimie Organique*
	A. LE HIR	*Pharmacie Galénique*
	C. BOUDENE	*Toxicologie et Hygiène Industrielle*
	P. DELAVEAU	*Matière Médicale et Séméiologie*
	P. LARUELLE	*Physique*
	P. ROSSIGNOL	*Pharmacodynamie*
	A. MANGEOT	*Pharmacie Galénique Industrielle*
	Y. COHEN	*Pharmacodynamie*
	H. RENAULT	*Physique*
	R. BOURDON	*Chimie Analytique*
	P. REYNAUD	*Pharmacie Chimique*
	R. LE MOAN	*Toxicologie*
	J. POISSON	*Pharmacie Galénique*
	M. LECLERC	*Hématologie*
	J. SAVEL	*Biologie animale*
	F. PERCHERON	*Chimie Biologique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM.	C. PAOLETTI	*Toxicologie*
	A. DESVIGNES	*Cryptogamie et Technique Bactériologique*
	M. BORY	*Microbiologie*
	M. MIOCQUE	*Chimie Organique*
	J.-L. GUIGNARD	*Botanique Générale*
	J.-C. GOUNELLE	*Physiologie*
	P. BINET	*Biologie Animale*
	C. COMBET-FARNOUX	*Chimie Organique*
Mme	M. PLAT	*Législation et Déontologie Pharmaceutique*
MM.	E. DELACOUX	*Pharmacie Chimique*
	C. ADOLPHE	*Physique*
	M. GUERNET	*Chimie Analytique et Bromatologie*
	J. DIDRY	*Mathématiques*
	P. KHODADAD	*Chimie Minérale et Minéralogie*
	R. PERLES (F. fonc.)	*Chimie Biologique*
	J. YONGER (F. fonc.)	*Chimie Analytique*
	J. RIVET (F. fonc.)	*Chimie Générale et Minérale*
	HAZEBROUCQ (F. fonc.)	*Physique*
	J. ETIENNE (F. fonc.)	*Mathématiques*
	J. MESTRE (F. fonc.)	*Botanique*
	P. BOURRINET (F. fonc.)	*Hygiène, Education Sanitaire*
	C. SOULEAU (F. fonc.)	*Chimie Générale et Minérale*

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	J. AGNERAY	*Chimie Biologique 3e Année*
	C. ASTIN (F. fonc.)	*Physique 1re Année*
	AYMARD (F. fonc.)	*Physiologie*
Mlle	S. BARNIER (F. fonc.)	*Mathématiques*
Mlle	J. BERNARD	*Microbiologie*
M.	P. BESANÇON (F. fonc.)	*Mathématiques*
Mme	M.-P. BIGET (F. fonc.)	*Mathématiques*
Mme	J. BLANC	*Chimie Organique*
Mme	J. BONALY (F. fonc.)	*Botanique*

Mlle C. BOURNIQUE (F. fonc.) ..... *Physiologie Végétale 2e Année*

MM. M. BRALET (F. fonc.) ..... *Zoologie 1re Année*
A. CARLIER ..... *Pharmacie Galénique Industrielle*
D. CARRE (F. fonc.) ..... *Chaire de Physique (Mathématiques)*

Mme J. CENAC (F. fonc.) ..... *Parasitologie Pharmaceutique et Technique*
Mme M. CHARPENTIER ..... *Chimie Minérale et Générale 1re Année*
Mlle M. CHOIX ..... *Pharmacie Galénique 3e Année*
Mlle G. CLAIR (F. fonc.) ..... *Essais des drogues végétales*

MM. P. COMPAGNON (F. fonc.) ..... *Chimie Organique*
C. DAGRON ..... *Chimie Générale et Minérale 2e Année*
J. DAVY (F. fonc.) ..... *Biochimie*

Mlle M.-Th. DECAUDIN ..... *Parasitologie 4e Année*

MM. A. DELCOURT (F. fonc.) ..... *Botanique*
C. DREUX ..... *Electrochimie Appliquée à l'Analyse*

Mlle G. DUMANT ..... *Contrôle des Médicaments (Physico-Chimie)*

M. J.-P. DUCLOS ..... *Chaire de Chimie Organique*

Mme Ch. DUPONT ..... *Pharmacodynamie 4e Année*

M. G. ETIENNE ..... *Pharmacie Galénique 2e et 3 années*

Mme L. FAURE (F. fonc.) ..... *Chimie Organique 1re Année*

Mlle S. FLEURY ..... *Chimie Analytique Qualitative*
Mlle A.-M. FOGLIETTI (F. fonc.) ..... *Chimie Biologique 3e et 4e Années*

M. P. GAYRAL (F. fonc.) ..... *Zoologie 1re Année*

Mlle M.J. GOURSAT (F. fonc.) ..... *Botanique 1re Année*

MM. M. HAMON ..... *Chimie Analytique Quantitative*
J. HARISPE ..... *Chimie Organique 2e Année*
J. HENRY ..... *Chimie 4e Année*

Mme J. HUBERT ..... *Bactériologie Pharmaceutique et Technique*

M. R. JULIEN (F. fonc.) ..... *Chimie Générale et Minérale*

Mlle Y. JUND ..... *Microbiologie*

MM. P. LALEGERIE (F. fonc.) ..... *Biochimie*
J. LAROCHE ..... *Physique 2e Année*
M. LEBŒUF (F. fonc.) ..... *Pharmacotechnie Chimique et Galénique*

Mme Y. LEDUC ..... *Chimie 4e Année*
Mme N. LEGER ..... *Parasitologie 4e Année*

MM. R. LELUC ..... *Microbiologie 4e Année*
A. LEMONNIER ..... *Chimie Analytique Quantitative*
P. LEVILLAIN ..... *Chimie Analytique*
J. LIKFORMAN ..... *Physique 1re Année*

Mlle M. LONGEVIALLE ..... *Botanique 1re Année*

MM. J. MACCARIO (F. fonc.) ..... *Mathématiques 1re Année*
G. MAHUZIER (F. fonc.) ..... *Chimie Analytique Qualitative*
J. MANDEREAU ..... *Pharmacotechnie Chimique et Galénique*

	H. MARTIN FRERES	*Chimie Minérale 1re Année*
	Y. MAUGUEN (F. fonc.)	*Chaire de Physique*
Mlle	A. MICHELET (F. fonc.)	*Chimie Générale et Minérale 2e Année*
Mlle	H. MORIN	*Pharmacodynamie et Essais Biologiques des Médicaments*
MM.	P. MOULIN (F. fonc.)	*Physique 1re Année*
	N'GUYEN PHU LICH (F. fonc.)	*Toxicologie et Etudes Sanitaires*
Mme	J. NOTTEGHEM (F. fonc.)	*Zoologie 1re Année*
MM.	M. PARIS	*Contrôle des Médicaments (Biologie)*
	J. PESTIS	*Anatomie et Physiologie 2e Année*
	P. POULLAIN	*Hématologie*
	P. QUENEZ (F. fonc.)	*Chaire de Chimie Générale et Minérale*
Mme	M. ROBERT	*Immunologie Générale et Appliquée*
M.	N. RODIER (F. fonc.)	*Physique 2e Année*
Mlle	A. ROLLEN	*Botanique 1re Année*
M.	F. ROUSSELET	*Biochimie Appliquée*
Mlle	R. ROUSSELET (F. fonc.)	*Essais des Drogues Végétales*
Mme	M. SEILLER (F. fonc.)	*Pharmacie Galénique et industrielle*
Mlle	N. STRUPLER	*Chimie Générale et Minérale 1re Année*
M.	THUONG CONG TRIEU	*Chimie Analytique Quantitative*
Mlle	S. TROUPEL (F. fonc.)	*Chimie Analytique Qualitative*
MM.	J. M. VIERFOND (F. fonc.)	*Chimie Organique 1re et 2e Années*
	J. VILLERS (F. fonc.)	*Physique*

BIBLIOTHÈQUE

Mlle	Y. RUYSSEN +	*Conservateur en Chef*
Mlle	S. LAVAUD +	*Conservateur*
Mme	A. DESGRIPPES	*Conservateur*
Mlle	A. M. BOUVRESSE	*Bibliothécaire*

+ Légion d'Honneur (Chevalier)

O Officier.

La Faculté n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 5

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

CHAPITRE I. — Les textes d'institution de la Pharmacopée nationale 9

CHAPITRE II. — Les différentes éditions et leurs caractéristiques essentielles 11

CHAPITRE III. — Les textes de mise en application 17

CHAPITRE IV. — Depuis leurs origines les Pharmacopées se sont adaptées à l'évolution des sciences et des techniques 19

DEUXIÈME PARTIE

PROBLÈMES JURIDIQUES ET ADMINISTRATIFS
COMMENTAIRES DES TEXTES

TITRE I. — LES TEXTES LÉGISLATIFS 25

TITRE II. — LES TEXTES RÉGLEMENTAIRES 27

CHAPITRE I. — Le nom de l'ouvrage devient Pharmacopée Française 29

CHAPITRE II. — Le contenu de l'ouvrage 31

A) — *Partie réglementaire*

I. La nomenclature des monographies ... 31

1° - Caractères et Essais 32

2° - Conservation - Etiquetage 33

II. Les dénominations communes des médicaments 34
1° - Avantages du nom commun 34
2° - Inconvénients du nom commun ... 37
3° - La dénomination commune internationale 39
III. Les tableaux de posologie 40
IV. Les autres chapitres réglementaires 43
1° - Préparations homéopathiques 43
2° - Produits utilisés en œnologie 44
3° - Récipients et accessoires 45
— Récipients en verre 45
— Récipients et accessoires en matière plastique 47
4° - Substances utilisées pour la coloration des médicaments 48
5° - Substances utilisées pour la conservation des médicaments 48

B) — *Renseignements divers*

I. Les Méthodes générales d'Essais et d'Analyses..... 49
II. La Phytopharmacie 51
III. Les autres rubriques 52

CHAPITRE III. — Dispositions nouvelles à partir de la 9e édition..... 53

CHAPITRE IV. — La Commission Permanente de la Pharmacopée 59

I. Composition de la Commission 61
II. Fonctionnement de la Commission:
— Le règlement intérieur 62
III. Pouvoirs de la Commission 62
IV. Les critères de choix d'inscription des monographies 66

CHAPITRE V. — Publication de la Pharmacopée 71

CHAPITRE VI. — Possibilités de dérogation 73

CHAPITRE VII. — Détention de la Pharmacopée 73

TROISIÈME PARTIE

ADAPTATION DE LA PHARMACOPÉE A L'ÉVOLUTION DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DE LA PROFESSION PHARMACEUTIQUE

TITRE I. — SITUATION ACTUELLE 79

CHAPITRE I. — La Pharmacopée et la pharmacie d'officine . 81

CHAPITRE II. — La Pharmacopée et l'industrie pharmaceutique 85

TITRE II. — PROPOSITIONS CONSTRUCTIVES 91

CHAPITRE I. — Sur le plan officinal

I. L'identification à l'officine 93
II. Le Formulaire National 96

CHAPITRE II. — Sur le plan industriel

I. Prévoir les méthodes modernes 103
II. Tenir compte des nécessités industrielles 104

CHAPITRE III. — Sur le plan technique

I. L'Adrapharm 107
— Sa création 107
— Les contrats de recherche 109
— Les enquêtes 111
II. Le Laboratoire de la Pharmacopée 111

CHAPITRE IV. — Sur le plan administratif

I. Maintenir le système Pro-Pharmacopea. 117
II. Rythme de l'édition et présentation de l'ouvrage 118

CHAPITRE V. — Sur le plan international

— La Pharmacopée Européenne 119

CONCLUSION 127

ANNEXES

ANNEXE I. — Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les préparations pharmaceutiques.... 133

Directives générales pour la formation des dénominations communes internationales applicables aux préparations pharmaceutiques..... 135

ANNEXE II. — Règlement intérieur de la Commission Permanente de la Pharmacopée 139

ANNEXE III. — Note concernant l'inclusion dans la Pharmacopée Européenne de produits contrôlés par les brevets. 143

ANNEXE IV. — Memorandum français relatif au problème de l'unification des Pharmacopées 147

ANNEXE V. — Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne..... 151

BIBLIOGRAPHIE 157

INTRODUCTION

En cette année du 150e anniversaire de la publication de la 1re édition de la Pharmacopée française, ouvrage souvent désigné naguère comme « le livre par excellence du pharmacien » et dont l'influence n'a cessé de croître, il nous a paru intéressant d'étudier les adaptations dont il a fait l'objet au cours de cette dernière décennie.

Au moment où, en France, une nouvelle méthode d'élaboration de la Pharmacopée vient d'être adoptée, où sont fixés de nouveaux principes en ce qui concerne l'orientation et le contenu de l'ouvrage, où, sur le plan européen, se réalise une Pharmacopée commune aux sept Etats Parties à l'Accord Partiel du Conseil de l'Europe et à la Suisse, les possibilités qui s'ouvrent encore aujourd'hui à l'ouvrage national apparaissent comme le reflet de l'évolution scientifique, technique et professionnelle de la pharmacie en France.

Sans nous attarder longtemps dans une première partie historique, à une rétrospective des éléments traditionnels qui sont rapportés, nous avons effectué l'étude de l'ensemble des problèmes concernés en deux étapes essentielles formant les deuxième et troisième parties:

— problèmes juridiques et administratifs: textes législatifs et réglementaires, interprétations et orientations qui leur sont données,

— problèmes des adaptations nécessaires à l'évolution des sciences et des techniques au sein d'une profession de plus en plus diversifiée.

A notre époque, l'accélération des rythmes, notamment ceux des transformations techniques dans le secteur industriel, oblige à prévoir la possibilité de remanier rapidement un ouvrage qui se doit de suivre sans retard la progression de la recherche et son application au domaine essentiel du médicament. Nous aurons ici l'occasion de souligner que, si la Pharmacopée doit continuer à être un lien commun à toutes les branches de la profession, l'ouvrage doit maintenir un certain équilibre et pas seulement un compromis, entre un code de normes plus particulièrement destiné à l'industrie, et un formulaire seulement adapté à l'exercice de la profession dans une officine c'est-à-dire la distribution et la préparation artisanale dans la mesure où celle-ci subsiste encore.

Il semble que le texte de présentation de la 8e édition dû à M. MARCELLIN, alors Ministre de la Santé Publique, résume sous une forme claire et concrète les moyens de satisfaire, dans le cadre de l'ouvrage, à ces nécessités de la profession.

Le futur ouvrage devra comprendre deux parties.

— L'une conviendrait davantage à l'industrie pharmaceutique et répondrait à la définition de la Pharmacopée adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1952 et universellement admise.

« Une Pharmacopée est, au sens moderne du mot, une norme pharmaceutique destinée à assurer, dans une entité politique donnée, l'uniformité de nature, de qualité, de composition et de concentration des médicaments approuvés ou, tout au moins, tolérés par les représentants de la médecine, cette norme étant rendue obligatoire par les autorités compétentes, plus spécialement pour les pharmaciens ».

— L'autre se situerait mieux sur le plan de l'officine et comporterait des formules galéniques classiques ainsi que celles correspondant à des médicaments nouveaux décrits et analysés dans la première partie, ces formules devant, autant que possible, pouvoir être exécutées à l'officine.

Nous ne pouvons envisager de terminer cette étude sans évoquer, en raison de l'incidence qu'elle aura sur le plan national, la Pharmacopée Européenne actuellement en cours de réalisation à Strasbourg. Elle résulte des obligations d'une Convention signée au sein du Conseil de l'Europe par les sept Etats Parties à l'Accord Partiel: la Belgique, la France, la République Fédérale d'Allemagne, l'Italie, le Luxembourg, les Pays-Bas et la Grande-Bretagne, auxquels s'est joint la Suisse qui, depuis le 6 mai 1964 participe aux activités de santé publique poursuivies dans le cadre dudit accord.

L'établissement de cette Pharmacopée, tout en permettant la réalisation d'une des étapes du Marché Commun, notamment dans le domaine de la libre circulation des médicaments, évite à la Communauté Economique Européenne d'en réaliser une qui, sans conteste, ferait double emploi, car les six Etats membres de la C.E.E. participent à sa réalisation.

Avant d'aborder l'exposé de ce travail, qu'il me soit permis d'adresser l'expression de ma profonde gratitude à tous ceux qui m'ont aidée à le réaliser par leur connaissance des problèmes de pharmacopée et qui ont bien voulu me faire profiter de leur expérience, en particulier à M. LALANNE dont les conseils éclairés m'ont été, à tout moment, un précieux encouragement.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

CHAPITRE I

LES TEXTES D'INSTITUTION DE LA PHARMACOPÉE NATIONALE (1)

La première Pharmacopée nationale résulte des dispositions de la loi du 21 Germinal, An XI (11 avril 1803) qui stipule dans son article 38:

« Le gouvernement chargera les professeurs des écoles de médecine, réunis aux membres de l'école de pharmacie, de rédiger un codex ou formulaire contenant les préparations médicinales et pharmaceutiques qui devront être tenues par les pharmaciens.

« Ce formulaire devra contenir des préparations assez variées pour être appropriées à la différence du climat et des productions des diverses parties du territoire français: il ne sera publié qu'avec la sanction du gouvernement et par ses ordres ».

Cependant, bien avant cette date, le Parlement de Paris, dans un Arrêt de la Cour du 3 août 1536 portant règlement des apothicaires, prescrivait la constitution, au sein de la Faculté de Médecine, d'une Commission chargée de rédiger un « Dispensaire » contenant les simples et les composés que les apothicaires de Paris devaient tenir en leurs boutiques.

Le premier ouvrage ayant un caractère réellement officiel fut le *Codex Medicamentarius seu pharmacopoea parisiensis*, paru en 1638 et dont la dernière édition qualifiée de cinquième porte la date de 1758.

L'usage de cet ouvrage auquel devaient se référer les apothicaires avait été ordonné par arrêt du Parlement de Paris du 23 juillet 1748.

---

(1) On trouvera une étude historique très complète et approfondie de toute la période antérieure à la publication de la première Pharmacopée nationale dans la thèse de M. J. Volckringer intitulée « *Contribution à l'étude de l'évolution et de l'unification des formulaires et des pharmacopées* », soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Paris et publiée en 1953 aux éditions Brandouy.

CHAPITRE II

LES DIFFÉRENTES ÉDITIONS ET LEURS CARACTÉRISTIQUES ESSENTIELLES

Codex 1818

La première Commission de Pharmacopée fut constituée en application de l'article 38 cité ci-dessus et placée sous l'autorité du Ministre de l'Intérieur. Elle travailla pendant plusieurs années à la rédaction de la première édition qui parut en 1818. Elle était rédigée en latin et s'inspirait de la *Pharmacopoea parisiensis*. Les pharmaciens étaient tenus d'avoir l'édition latine bien qu'une traduction française ait été publiée dès 1819. Elle est due à PAVET et LA ROCHE, docteurs en médecine, revue et corrigée par HALLÉ, LEROUX, HENRY et RICHARD, membres de la Commission nommée pour la rédaction de l'édition latine.

L'édition originale, format in-quarto de CCXXII + 406 pages comporte 923 monographies, dont 820 pour les drogues végétales, 67 pour les produits minéraux et 37 pour les produits animaux. L'ouvrage est divisé en deux parties:

— les matières premières classées en 3 chapitres selon les 3 règnes,

— une partie, dite Pharmacopée, qui est en fait un formulaire.

Cette partie est divisée en dix chapitres.

Chapitre 1 — Préparation des drogues simples.

Chapitres 2 à 9 — Obtention de médicaments divers par une opération pharmaceutique (expression, fermentation, distillation...) ou un procédé général de préparation (analyse, synthèse...).

Chapitre 10 — Médicaments qui, par leur composition ou par leur forme, sont destinés spécialement à l'usage externe.

On trouve déjà dans cette première édition l'éther, dit sulfurique et dans un « appendice » deux procédés d'obtention de la morphine. Ces deux produits figurent depuis dans toutes les éditions.

Codex 1837

La deuxième édition paraît en 1837, elle est rédigée en langue française. C'est un volume in-quarto de LVI + XVI + 535 pages présentant dans ses réimpressions le format le plus réduit (13 × 21) de tous les Codex français. Il comporte 643 formules qui sont d'ailleurs numérotées. Le nombre des produits minéraux passe de 67 dans l'édition précédente à 42, les produits animaux de 36 à 28 et les drogues végétales de 820 à 323.

L'ouvrage est divisé en trois parties.

1. La nomenclature des médicaments simples.
2. Des notions préliminaires comportant 16 pages sur les poids et mesures, la densité et les aéromètres, les thermomètres.
3. Un ensemble de 63 chapitres, qui traitent:
   — des corps simples et des composés chimiques,
   — des préparations galéniques réparties en 45 chapitres et classées par forme.

On peut citer l'apparition dans cette édition de nouveaux corps chimiques, introduits à cette époque dans la thérapeutique et qui figurent encore dans l'édition actuelle: l'iode, le brome et leurs composés, la quinine, la codéine, la strychnine, la créosote, le tanin...

Codex 1866

La troisième édition date de 1866. C'est un in-octavo de 784 pages, de dimension 15/27, qui deviendra le format définitif de toutes les autres éditions.

La Préface de cette édition a été écrite par Jean-Baptiste Dumas. On y trouve la définition du médicament et sa distinction d'avec le remède.

« On donne le nom de MÉDICAMENT à toute substance introduite dans l'économie en vue de remédier à un état de maladie. Les médicaments sont donc des matières pondérables.

« Le REMÈDE, souvent confondu avec le médicament, comprend celui-ci et, de plus, tout ce qui peut combattre la maladie, améliorer l'état du malade, amener la guérison: la saignée, l'électricité, l'hydrothérapie, le régime, sont des remèdes; l'émétique, le sulfate de quinine, le chloroforme, sont des médicaments. »

Dans cette préface célèbre apparaissent déjà les grandes idées qui dominent encore de nos jours l'exercice de la profession pharmaceutique:

— le Codex, gardien de la tradition, doit obéir cependant à la marche des sciences,

— c'est le pharmacien qui doit sauver sa profession par la valeur de sa formation, tant morale que scientifique,

— on doit tendre à l'unification des pharmacopées et arriver à une pharmacopée universelle.

Cette troisième édition contient 1390 monographies et est divisée en deux grandes parties:

— les médicaments simples, groupés en 23 chapitres,

— les médicaments composés, groupés en 52 chapitres.

C'est dans cette édition qu'on voit apparaître la pepsine ainsi que de nombreuses formes galéniques modernes: capsules, granules, glycérés et saccharures.

Notons enfin qu'un chapitre est consacré aux formules usuelles à l'étranger et qu'on trouve, pour la première fois, les textes des lois et règlements en vigueur concernant l'exercice de la pharmacie, la vente des médicaments et celle des poisons.

Codex 1884

Cet ouvrage de 728 pages et 1324 monographies ne comporte plus de chapitres, il est divisé en quatre parties.

1. Les drogues animales et végétales, au nombre de 492, dont seulement 21 produits animaux.
2. Les composés chimiques et les minéraux, au nombre de 300.
3. Les préparations galéniques, classées non plus selon leur emploi en usage interne ou externe comme dans les éditions antérieures, mais selon leur mode d'obtention.
4. Les médicaments vétérinaires, qu'on voit apparaître pour la première fois.

Les monographies présentent un plan commun de rédaction assez complet: préparation, caractères, falsifications, observations, et l'ordre alphabétique est utilisé pour la première fois. De nombreuses formules galéniques sont simplifiées, notamment celles de certains électuaires et sirops. La Thériaque y figure encore mais avec seulement 58 composants au lieu de 73 dans l'édition de 1818.

Les lois et règlements en vigueur sont repris à la fin de l'ouvrage.

Un supplément très important est publié en 1895, il comporte des monographies sur le coton hydrophile, les gazes médicamenteuses, la diastase et la pancréatine.

Codex 1908

Cette édition constitue un remarquable effort de synthèse et d'adaptation. Les monographies sont classées par ordre alphabétique sans distinction de leur appartenance à la matière médicale, la pharmacie

galénique ou la pharmacie chimique. Cependant, la pharmacie vétérinaire reste séparée de même que les préparations biologiques qui figurent pour la première fois au Codex: sérums et vaccins, préparations opothérapiques.

Le plan général des monographies est sensiblement le même qu'actuellement. En effet, c'est à partir de cette édition qu'on voit apparaître l'essai dans les monographies. La préparation des produits chimiques fournis en gros par l'industrie n'est plus indiquée dans la Pharmacopée; c'est le cas des sels de fer, de mercure, de quinine. Au contraire, ces mêmes produits sont décrits avec leurs caractères et leurs propriétés chimiques, pour certains on insiste particulièrement sur l'essai, en indiquant les substances ou corps étrangers qui peuvent s'y rencontrer et constituer des impuretés, des altérations ou des falsifications.

En fin d'ouvrage la partie « Annexes » regroupe:

— Des rubriques anciennes:
  - Notions préliminaires.
  - Lois et règlements.

— Des rubriques nouvelles:
  - Convention de Bruxelles sur les teintures héroïques.
  - Réactifs et solutions titrées.
  - Liste des substances vénéneuses.
  - Tableaux des doses maximales.

Deux suppléments à cette édition sont publiés l'un en 1920, l'autre en 1926. Ce dernier est constitué par les arrêtés ministériels des 5 avril 1922, 24 septembre 1923, 2 mai et 24 décembre 1925.

Codex 1937

C'est la seule édition publiée en deux volumes.

Le premier volume, de 623 pages, comprend les textes législatifs et réglementaires, les méthodes générales d'analyse, la liste complète des substances qui figurent dans les différents Codex.

Le deuxième volume, de 1209 pages, ne comporte que des monographies, 1299 au total, et de très belles planches en couleurs représentant diverses plantes officinales. Les doses maximales sont reprises en fin de monographie ainsi que l'indication des pharmacopées étrangères dans lesquelles la monographie est inscrite.

Cette édition reste caractérisée par l'énorme effort de compilation qu'elle représente.

Le second volume a été traduit en langue espagnole en 1939 et a été largement diffusé en 1945 et 1946 dans les pays d'Amérique latine. A la suite de cette diffusion, la Pharmacopée française a été adoptée comme Pharmacopée officielle par l'Uruguay par décret du 30 octobre 1946.

Un supplément, constitué par les arrêtés ministériels des 8 novembre et 31 décembre 1946, est publié en 1947.

Codex 1949

Cet ouvrage comporte 1227 pages et 1103 monographies.

On peut remarquer la suppression du chapitre « Lois et décrets », un projet de Code de la pharmacie étant alors à l'étude.

Certaines monographies sont regroupées sous des titres généraux: huiles médicinales, objets de pansements, préparations injectables, l'ordre alphabétique est ainsi rompu. Un astérisque marque les produits qui doivent obligatoirement figurer dans les officines. En fin de monographies, des initiales indiquent les noms des rapporteurs ou correcteurs.

Un supplément à cette édition est publié en 1954, il comprend vingt monographies nouvelles.

Codex 1965

Nous parlerons longuement de cette édition dans la seconde partie de cette thèse. Nous soulignerons simplement ici que c'est l'édition qui comporte le plus grand nombre de changements par rapport à l'édition précédente, dans un but d'adaptation de l'ouvrage aux nécessités scientifiques et industrielles.

CHAPITRE III

LES TEXTES DE MISE EN APPLICATION

La Pharmacopée, publiée avec la sanction du Gouvernement et rédigée sur son ordre, comporte pour chaque édition (à l'exception de celle de 1837) un texte de mise en application fixant la date à partir de laquelle les pharmaciens sont tenus de se pourvoir de la nouvelle édition et de s'y conformer.

L'article 32 de la loi de Germinal imposait déjà aux pharmaciens de se conformer, pour les préparations et compositions qu'ils devaient exécuter et avoir dans leur officine, aux formulaires rédigés par les Ecoles de Médecine et publiés par le Gouvernement.

Actuellement, l'article R. 5003 du Code de la Santé Publique prévoit qu'un arrêté ministériel doit fixer la date à partir de laquelle les dispositions d'une Pharmacopée ou d'un Supplément deviennent obligatoires.

Le **Codex de 1818** fut promulgué par une ordonnance de deux ans antérieure à sa publication. C'est en effet l'Ordonnance Royale de 1816, concernant la publication de l'ouvrage, qui avait fixé le délai au-delà duquel le nouveau Codex deviendrait obligatoire.

Le **Codex de 1837,** réalisé à la demande du Ministre de l'Instruction Publique, ne comporte aucun acte spécial pour son application. Cette omission, selon un rapport du Comité d'Hygiène du 5 novembre 1866, « peut se comprendre si l'on remarque que la police médicale n'est pas essentiellement dans les attributions du Ministre de l'Instruction Publique et qu'il n'aurait peut-être pas eu qualité suffisante pour faire une prescription en l'espèce, qui incombait plus particulièrement à une autre autorité: celle du Ministre de l'Agriculture, du Commerce et de l'Industrie. »

« Le Codex cependant », poursuit le rapport, « s'est imposé aux pharmaciens et aux tribunaux par une sorte de notoriété publique résultant du fait même de sa publication et en raison surtout des habitudes traditionnelles dans la profession du pharmacien. »

Le **Codex de 1866** est sanctionné par un décret de Napoléon III, en date du 5 décembre 1866, contresigné par deux ministres, le Ministre de l'Agriculture, du Commerce et des Travaux publics (Armand Behic) et le Ministre de l'Instruction publique (Victor Duruy). Il fixe au 1er janvier 1867 la date à partir de laquelle cette édition sera obligatoire.

Par la suite, et jusqu'au Codex 1937 inclus, les Codex sont promulgués par décret.

C'est ainsi que, pour **l'édition de 1884,** un décret du 13 février 1884 du Président de la République Jules GRÉVY, fixe la date d'application au 15 mars de cette même année. Ce décret est contresigné par le Ministre du Commerce (HERISSON) et le Ministre de l'Instruction publique et des Beaux-Arts (FALLIÈRES).

Pour **l'édition de 1908,** un décret du 17 juillet 1908 du Président de la République A. FALLIÈRES, fixe la date d'application au 15 septembre 1908. Le décret est contresigné par le Président du Conseil, Ministre de l'Intérieur (G. CLEMENCEAU), le Ministre de l'Instruction publique et des Beaux-Arts (Gaston DOUMERGUE) et le Ministre de l'Agriculture (J. RUAU).

Enfin pour **l'édition de 1937,** un dernier décret du Président de la République A. LEBRUN, fixe la date d'application au 1er avril 1938. Ce décret est contresigné par le Ministre de l'Education nationale (J. ZAY), le Ministre de l'Agriculture (G. MONNET) et, pour la première fois, le Ministre de la Santé publique (M. RUCART).

Tous les Suppléments depuis 1895 ont été également l'objet de décrets de mise en application.

Le décret du 17 avril 1943, codifié sous les numéros d'articles R. 5001 à R. 5005 du Code de la Santé Publique, réunit en un texte unique toutes les dispositions relatives au Codex et à ses Suppléments.

Conformément à l'article R. 5003, la publication du Codex 1949 a été sanctionnée par arrêté du Ministre de la Santé Publique et de la Population du 30 juin 1950, rendant la 7e édition obligatoire à partir du 1er novembre 1950; la 8e édition le fut par arrêté du 28 décembre 1964 qui fixait la date de mise en application au 1er juillet 1965 et le Supplément 1968 par arrêté du Ministre des Affaires Sociales du 29 avril 1968 le rendant obligatoire à partir du 1er juillet 1968. Cette date a été reportée au 1er octobre 1968 par arrêté du 27 juin 1968.

Arrêté concernant l'édition.

Pour les deux dernières éditions, l'Ordre National des Pharmaciens a pris, par arrêtés ministériels (30 juin 1950 et 23 septembre 1960) position d'éditeur. L'article 2 de l'arrêté de 1960 précise que les conditions d'édition et de cession de l'ouvrage aux pharmaciens doivent être soumises à l'agrément du Ministre chargé de la Santé Publique.

CHAPITRE IV

DEPUIS LEURS ORIGINES LES PHARMACOPÉES SE SONT ADAPTÉES A L'ÉVOLUTION DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

La lecture des Préfaces des différentes éditions de la Pharmacopée française montre que depuis l'origine le souci principal et permanent des auteurs est d'adapter cet ouvrage à l'évolution des sciences et des techniques. C'est ainsi qu'on peut relever, dans les éditions successives, les propos suivants:

Codex 1837

« Il est dans la nature même des Codex ou Pharmacopées de vieillir rapidement et d'avoir par conséquent besoin d'être fréquemment renouvelés. S'appuyant en grande partie sur la chimie, la pharmacie doit en suivre les progrès, en adopter les découvertes et modifier, comme elle, quand le besoin s'en fait sentir, ses théories et ses procédés opératoires. »

Codex 1866 (Préface de Jean-Baptiste Dumas).

« Il n'appartient pas à une génération médicale d'élaborer un Codex qui puisse convenir tout entier et sans modification à la génération qui suit. Après peu d'années, un tel recueil exige des remaniements, des suppressions, des additions. »

Codex 1884

« Pour traduire fidèlement les progrès des sciences expérimentales et des sciences d'observation auxquelles il emprunte ses éléments, le Codex medicamentarius doit donc, nécessairement et après un certain nombre d'années, être soumis à révision, subir des remaniements, des suppressions, des additions. »

« Aucun effort n'a été négligé pour mettre cette nouvelle édition du Codex au courant des nombreuses découvertes de la science. »

Codex 1908

« Les sciences d'observation et d'expérimentation, la chimie synthétique, comme les découvertes de Pasteur et de Brown Séquart ont, ces derniers lustres, enrichi la thérapeutique de nombreux et précieux remèdes et de prodigieuses médications. En même temps, les progrès de la Pharmacologie et de la Pharmacie ont permis de déterminer plus sûrement l'action des médicaments, leur dosage et leur emploi, d'en apprécier sûrement la qualité et d'en rendre meilleure la préparation. »

Codex 1937

« Rien ne vieillit plus vite, en effet, que la Pharmacopée: toute la première partie du siècle fut vouée à la chimie, à ses progrès, à ses espérances qui, aujourd'hui encore restent illimitées. »

Codex 1949

« Pendant une bonne partie du XIX^{e} siècle et dans la première moitié du XX^{e}, médecins, pharmaciens, chercheurs de toutes origines se sont employés à améliorer les méthodes de leurs devanciers et en ont découvert de nouvelles. Les résultats de leurs travaux, dès qu'ils étaient généralement admis et ne portaient plus à discussion, étaient consignés dans les Codex... »

Codex 1965

« Depuis 1818, date à laquelle a paru la première Pharmacopée française, la thérapeutique et les sciences pharmaceutiques ont connu, comme toutes les branches des connaissances humaines, d'innombrables progrès dont les éditions successives de la Pharmacopée ont été amenées à sanctionner l'évolution et mettre à profit les applications. Or, cet accroissement des médicaments en nombre et en activité, conséquence logique du progrès scientifique, ne va pas sans rendre plus délicat le rôle de ceux qui les dispensent ou qui les administrent. »

A l'origine, la Pharmacopée était un ouvrage uniquement destiné au pharmacien d'officine. Les recettes qui étaient inscrites dans les premières éditions étaient pour la plupart issues de remèdes secrets tombés dans le domaine public. Les premières monographies comportaient des procédés de préparations détaillées, mais ne présentaient ni caractères d'identification, ni essais de pureté, ni dosage. Le médicament était généralement défini par son seul procédé de préparation.

Au début de ce siècle on assiste à la naissance du médicament préparé industriellement et à l'avance; il s'ensuit une diminution de la préparation à l'officine qui ne fera que s'accentuer dans tous les pays, mais plus particulièrement dans les pays fortement industrialisés tel que le nôtre.

Dès l'édition de 1908 on voit apparaître les essais dans les monographies fixant les normes minimales obligatoires auxquelles doivent satisfaire les produits officinaux pour répondre aux exigences de la Santé publique.

Avec l'évolution de la thérapeutique et des sciences, le nombre des médicaments fournis par la chimie de synthèse ne cesse d'augmenter. L'essai tend à devenir la partie la plus importante de la monographie et pour de nombreux produits cet essai n'est plus réalisable à l'officine.

On constate alors un changement d'orientation de la Pharmacopée: les procédés de fabrication ne sont plus indiqués ou sont accessoires; au contraire, les critères de pureté, d'identification et de dosage prennent un intérêt primordial. La Pharmacopée s'oriente vers une destination essentiellement industrielle et doit donc s'adapter, de même que l'industrie pharmaceutique, à l'évolution des sciences et des techniques dans tous les domaines qui relèvent de son ressort.

Si cette adaptation était déjà difficile, comme le soulignent les préfaces de toutes les éditions, avec l'évolution extraordinairement rapide des sciences contemporaines et de l'industrie pharmaceutique, les difficultés ne peuvent que s'accroître. Les accélérations qui caractérisent notre époque font se multiplier les découvertes et progresser d'une façon très rapide les méthodes et les perfectionnements techniques. La Pharmacopée, œuvre de création continue, pour conserver tout son intérêt doit pourtant poursuivre son adaptation à cette évolution.

D'autre part, il ne faut pas oublier que la Pharmacopée est un ouvrage commun à toutes les branches d'activité de la Pharmacie. Elle est un instrument de travail destiné, non seulement au pharmacien d'industrie ou au grossiste répartiteur, mais également au pharmacien d'hôpital et au pharmacien d'officine. Elle doit donc, pour rester à la portée de ce dernier, s'adapter aussi aux possibilités actuelles de l'officine, la pharmacie restant toujours le seul lieu de dispensation du médicament au public et le pharmacien conservant toujours la responsabilité des produits qu'il délivre.

Nous développerons plus loin ces problèmes, seulement mentionnés ici, parce que ce sont eux, en fait, qui conditionnent l'avenir même de la profession, dont la Pharmacopée, quant à elle, reste une des bases essentielles.

DEUXIÈME PARTIE

PROBLÈMES JURIDIQUES ET ADMINISTRATIFS

COMMENTAIRES DES TEXTES

TITRE I

LES TEXTES LÉGISLATIFS

Trois articles du Code de la Santé Publique (partie législative) font mention de la Pharmacopée ou du Codex: les articles L 512, L 568 et L 569, issus de la codification de la loi du 11 septembre 1941 validée par l'ordonnance du 23 mai 1945, le texte de l'article L 512 ayant été modifié par l'ordonnance du 4 février 1959.

L'article L 512 dispose:

« *Sont réservées aux Pharmaciens:*

1° .....

2° *La préparation des objets de pansement et de tous articles présentés comme* conformes à la Pharmacopée, *ainsi que* .....

3° .....

4° *La vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée, sous réserve des dérogations établies par décret.*

(Ces dérogations concernent la vente par les herboristes).

L'article L 568:

On entend par officine l'établissement affecté à l'exécution des ordonnances magistrales, à la préparation des médicaments inscrits au Codex .....

L'article L 569, 3e alinéa, dispose à son tour:

Les pharmaciens doivent tenir dans leur officine les drogues simples, les produits chimiques et les préparations stables décrites par le Codex français. Les médicaments officinaux instables doivent pouvoir être préparés en cas de besoin. Ces substances doivent présenter les caractéristiques indiquées au Codex.

Cet article précise de façon très claire que le pharmacien doit détenir dans son officine les drogues simples, les produits chimiques et les préparations *stables* décrites au Codex. Une interprétation erronée indiquait que le pharmacien devait avoir tous les produits inscrits au Codex et, qu'en conséquence, le texte de cet article était en contradiction avec celui du dernier alinéa de l'article R. 5001, avant la modification par le décret du 6 août 1963. Cet alinéa indiquait:

« *Les drogues simples, les produits chimiques et les préparations stables que les pharmaciens doivent tenir dans leur officine, conformément à l'article L* 569, *sont indiqués par un astérisque.* »

A ce sujet, on peut faire remarquer que déjà dans l'édition de 1837 on trouve au début de l'ouvrage la liste des médicaments simples qui entrent dans les formules du Codex ou qui sont d'un usage habituel, avec l'indication suivante:

« Les articles marqués d'un astérique doivent se trouver dans toutes les pharmacies. »

Cet astérisque figure au-dessus du nom du produit dans l'édition de 1949 mais n'a pas été repris dans l'édition de 1965. Il ne servait, en fait, qu'à indiquer les drogues simples, les produits chimiques et les préparations stables que le pharmacien devait obligatoirement tenir dans son officine. Pour les préparations instables, comme l'indique l'article L 569, il suffit d'avoir les composants nécessaires en vue d'une fabrication extemporanée.

La situation a d'ailleurs évolué depuis et est actuellement la suivante.

La Commission supérieure chargée d'étudier la codification et la simplification des textes législatifs et réglementaires a examiné dès 1964 les dispositions du Code de la Santé Publique, en particulier celles du livre V qui traite de la Pharmacie qui relèvent des attributions du Service Central de la Pharmacie et des Médicaments.

En application de l'article 37 de la Constitution, certaines parties des textes législatifs doivent être, à l'occasion de la codification, transférées dans le domaine réglementaire.

Pour ce qui nous intéresse ici, le 3e alinéa de l'article L 569 sera vraisemblablement transféré au premier alinéa de l'article qui porte actuellement le numéro R. 5004. Voici le nouveau libellé proposé:

« *Les pharmaciens doivent être en mesure de délivrer dans leur officine les drogues, les produits et les préparations décrites à la Pharmacopée. Ces substances doivent répondre aux normes exigées dans cet ouvrage.* »

Ces articles du Code de la Santé Publique dont les seuls textes législatifs où il est fait mention du Codex et de la Pharmacopée.

TITRE II

LES TEXTES RÉGLEMENTAIRES

C'est le décret, portant règlement d'Administration publique du 17 avril 1943, qui établit la véritable réglementation concernant la Pharmacopée; il a été codifié sous les numéros d'articles R 5001 à R 5005 du Code de la Santé Publique (2e partie), et a été récemment modifié par le décret du 6 août 1963.

Nous essayerons de commenter ces articles en soulignant principalement les nouveaux éléments apportés par le décret du 6 août 1963.

Article R 5001 (modifié, D. 63-844 du 6 août 1963).

La Pharmacopée, auparavant dénommée Codex, visée aux articles L 512, L 568 et L 569 du Code de la Santé Publique, est un recueil contenant: la nomenclature des drogues, des médicaments simples et composés, des articles officinaux; une liste de dénominations communes de médicaments; les tableaux de posologie maximale et usuelle des médicaments pour l'adulte et pour l'enfant; des renseignements qui peuvent être utiles au pharmacien pour la pratique pharmaceutique.

La Pharmacopée indique les caractères qui permettent d'identifier les médicaments, les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle; les procédés de préparation, de stérilisation, de conservation desdits médicaments ainsi que les règles de leur conditionnement, leurs principales incompatibilités et un ensemble de données qui peuvent être utiles au pharmacien pour leur préparation et leur délivrance.

La Pharmacopée visée par les dispositions législatives mentionnées ci-dessus est constituée par la dernière édition ayant fait l'objet de l'arrêté ministériel prévu à l'article R 5003. A compter de l'entrée en vigueur, dans les conditions prévues audit article, d'une nouvelle édition de la Pharmacopée, les éditions antérieures cessent d'avoir valeur réglementaire.

Toute substance présentée sous une dénomination scientifique ou commune de la Pharmacopée en vigueur doit répondre aux spécifications de celle-ci.

Article R 5001-1.

Toutefois, l'avant-dernier alinéa de l'article R 5001 *ci-dessus n'entrera en vigueur qu'à compter de la publication de la neuvième édition de la Pharmacopée. Jusqu'à cette date, il faut entendre par Pharmacopée ou Codex, au sens des articles L* 512, *L* 568 *et L* 569 *du Code de la Santé Publique, l'ensemble des éditions successives de cet ouvrage. Les substances figurant sous une même appellation dans plusieurs éditions de la Pharmacopée doivent être conformes à la dernière d'entre elles.*

La lecture de cet article nous permet de noter les points suivants que nous étudierons successivement:

— le nom de l'ouvrage devient: Pharmacopée française,

— l'ouvrage est divisé en deux parties nettement différenciées:
la Partie réglementaire,
les Renseignements divers,

— les nouvelles dispositions qui entreront en vigueur à partir de la 9e édition.

CHAPITRE I

LE NOM DE L'OUVRAGE DEVIENT: PHARMACOPÉE FRANÇAISE

Le terme de « Code ou Codex » est le nom que donnaient les Romains aux tablettes sur lesquelles ils écrivaient et qui étaient reliées. A l'origine, c'est donc un livre au sens propre. Mais très rapidement le mot prend le sens de recueil de textes légaux et obligatoires. Son emploi pour désigner ces ouvrages est très ancien; rappelons le « Code d'Hammourabi », environ 2.000 ans avant J.-C., qui constitue la plus ancienne collection des lois connue, et, en ce qui concerne les recueils de formules médicamenteuses, le « Codex de Dioscoride », an 485 avant J.-C. Cependant, pour ces derniers, il reste assez peu utilisé dans l'ensemble, par rapport au terme de Pharmacopée, qui est employé par toutes les nations possédant un recueil de spécifications obligatoires pour les médicaments.

Ainsi qu'on peut le lire dans la notice historique de M. VOLCKRINGER, qui figure au début de la 8e édition:

« L'origine et la persistance de l'usage en France du mot « Codex » viennent de ce que le premier ouvrage ayant un caractère officiel fut le *Codex medicamentarius seu pharmacopoea parisiensis*, paru en 1638, dont la dernière édition porte la date de 1758. Dans son ordonnance du 8 août 1816, Louis XVIII, confirme bien le fait en précisant: « La dernière édition du Code pharmaceutique, dont l'usage avait été ordonné par arrêt du Parlement de Paris du 23 juillet 1748, est épuisée depuis longtemps. »

La première édition du Codex français, la *Pharmacopea Gallica*, date de 1818 et elle porte les deux noms: « Codex et Pharmacopée ».

La distinction entre les deux termes de Pharmacopée et de Codex est restée longtemps confuse en France, car ils étaient en fait synonymes. A l'étranger, le terme de Pharmacopée est limité à la dernière édition publiée, laquelle annule la précédente en se substituant à elle. Ainsi que nous le verrons, c'est la jurisprudence sur les remèdes secrets qui conduisit, en 1908, la Commission du Codex à décider que l'ensemble des éditions successives constituerait la Pharmacopée. Mais, par la suite, les confusions s'accumulent, car les deux termes continuent à être utilisés.

La distinction définitive fut établie par le premier alinéa du décret du 17 avril 1943, devenu l'article R 5001 du Code de la Santé Publique qui précisait:

« *Le Codex est constitué par la dernière édition de la Pharmacopée française* ».

Nous noterons cependant que le texte actuel de cet article indique dans sa première ligne depuis le décret du 6 août 1963:

« *La Pharmacopée, auparavant dénommée Codex, est un recueil...*»

Ce début de phrase consacre la prépondérance définitive du terme de Pharmacopée et la désuétude de celui de Codex. En fait, le premier terme avait pris le pas sur le second sur le dos de la couverture de l'édition de 1949. Mais la page du titre portait toujours en gros caractères: « Codex medicamentarius ». Il n'en est plus de même aujourd'hui. Cette dernière expression est encore conservée dans l'édition actuelle pour que puisse s'établir une transition avec la 9e édition, où elle ne figurera certainement plus, si l'on tient compte surtout que cette 9e édition constituera à elle seule, conformément aux nouvelles dispositions du 4e alinéa de l'article R 5001, la Pharmacopée française, alors qu'actuellement celle-ci est constituée par l'ensemble des huit éditions.

CHAPITRE II

LE CONTENU DE L'OUVRAGE
PARTIE RÉGLEMENTAIRE ET RENSEIGNEMENTS DIVERS

Avec la 8e édition on voit apparaître, pour la première fois, une division du volume en deux parties: la partie réglementaire et les renseignements divers.

La partie réglementaire, qui n'existait pas dans les éditions antérieures, est constituée par l'ensemble des monographies et les prescriptions de sept chapitres. Elle comprend tout ce qui est obligatoire et opposable, avec les nuances que nous indiquerons plus loin à propos des caractères et des essais. Un essai décrit dans une monographie de la partie réglementaire est imposé; un essai non décrit mais qui renvoie à une méthode générale inscrite aux Renseignements divers rend cette méthode obligatoire dans le cadre de cet essai.

Les renseignements divers, prévus à l'article R 5001, existent pratiquement dans chacune des huit éditions. Le chapitre s'est progressivement étendu avec le développement des sciences et les transformations technologiques qui en découlent. Il comprend 362 pages dans la 8e édition, où il représente sensiblement le cinquième du volume.

A) - Partie réglementaire

La première obligation réglementaire concerne le contenu de la Pharmacopée qui devra comprendre entre autres, les trois parties essentielles suivantes nommément indiquées dans l'article R 5001:

— La nomenclature.
— Les dénominations communes.
— Les tableaux de posologie.

I. — La nomenclature des monographies.

Cette partie est la plus importante. Il s'agit de la liste nominale des monographies de drogues, de médicaments simples et composés, d'articles inscrits à la Pharmacopée. Le contenu des monographies est détaillé, sans ordre, au deuxième alinéa de l'article.

« *La Pharmacopée indique les caractères qui permettent d'identifier les médicaments, les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle...* »

Nous pouvons noter la clarté et la plus grande précision de ce texte par rapport au texte précédent qui mentionnait simplement:

« *Le Codex indique les caractéristiques des médicaments officinaux, les méthodes d'essai...* »

1° Caractères et Essai

Comme il n'a pas été prévu d'expliciter, dans le règlement lui-même, le sens précis des deux termes « Caractères » et « Essai » et leur valeur juridique propre, c'est dans la Préface de l'ouvrage que l'explication se trouve développée. La tendance à distinguer l'essai des caractères venait du fait que ces derniers donnaient des critères d'identification et aussi des normes parfois plus sévères que dans les essais.

« *Les caractères*, lit-on dans la Préface de la 8e édition, consistent en la description du produit type idéal; ils réunissent des spécifications précises de référence et d'identification; ils permettent, avant l'étude des normes et des écarts acceptables dans l'essai, de savoir si l'on a bien à faire au produit indiqué. La vérification de ces caractères doit être opérée en vue de l'identification de ce dernier produit, sans qu'il soit toujours nécessaire d'effectuer toutes les déterminations prescrites dans chaque monographie. »

« *L'essai* est la partie la plus importante de la monographie en raison de son caractère obligatoire. Au lieu de données étroites, il prévoit des marges suffisantes, très souvent plus étendues que celles qui sont fixées à la rubrique « Caractères » et englobe ainsi l'ensemble des produits officinaux. Ces marges, qui répondent donc à la meilleure qualité accessible, indiquent les limites en deçà et au delà desquelles aucune tolérance n'est possible sans qu'il y ait fraude. Cela ne signifie pas naturellement que la Pharmacopée accepte des produits quelconques, mais que le produit officinal contient, en raison de son origine naturelle ou synthétique, des traces tolérables d'impuretés reconnues inoffensives. »

Dans la 7e édition, la rubrique Essai de la plupart des monographies commençait par la phrase suivante: « Le produit doit présenter les caractères ci-dessus ». Ce qui indiquait que le produit devait correspondre aux normes données dans la totalité de la monographie; d'ailleurs, en maints endroits, des réactions d'identité figuraient dans l'essai.

La différenciation étant actuellement nettement établie, cette phrase n'est reprise qu'exceptionnellement dans l'ouvrage de 1965. On peut citer, pour mémoire, les huiles qui renvoient, pour les chiffres des différents indices, à ceux indiqués dans les Caractères.

Pour les objets de pansements stériles, il est indiqué dans l'essai: « Le coton et la gaze hydrophile stériles doivent répondre à la définition, aux caractères et aux essais indiqués à chaque monographie ».

Cette phrase, renvoyant aux Caractères, a été maintenue ici parce qu'il a été signalé à la Commission, il y a quelques années, qu'un lot de coton, stérilisé dans un hôpital, était devenu marron foncé. Sans l'obligation pour le coton stérile d'être blanc, comme il était indiqué aux Caractères, on aurait pu l'accepter, les essais étant par ailleurs satisfaisants à l'époque. La fibre était cependant sans aucun doute altérée.

2° Conservation - Etiquetage.

A la fin de nombreuses monographies sont données des indications concernant le délai maximum de conservation et les conditions de stockage de divers médicaments altérables. C'est ainsi que, pour les sérums et vaccins, des dispositions spéciales prescrivent leur conservation au froid dans des armoires frigorifiques et l'apposition sur le conditionnement de la date limite d'utilisation. Il en est de même pour les préparations d'insuline, le soluté injectable d'A.C.T.H., les gammaglobulines, etc.

A la suite des difficultés rencontrées, par les grossistes-répartiteurs et les pharmaciens d'officine, pour le stockage de certains médicaments pour lesquels les températures de conservation avaient été fixées dans des limites trop strictes, la Commission a décidé d'indiquer dans le Supplément 1968 les termes suivants correspondant aux limites de températures précisées.

Indications générales de température

Indication	*Températures correspondantes*
Congelé ou au congélateur	— 15° à 0°
Réfrigéré ou au réfrigérateur	0° à + 6°
Frais	+ 6° à + 15°
Température ambiante	+ 15° à + 25°

Ce tableau a été adopté à Strasbourg par la Commission Européenne de Pharmacopée. Il figurera au chapitre des Prescriptions Générales dans le Volume I de la Pharmacopée Européenne, actuellement en cours d'impression.

Pour faciliter la conservation des poudres végétales, la Pharmacopée prescrit de les soumettre, aussitôt après leur préparation, à une nouvelle dessiccation avant de les introduire dans des récipients bien secs et hermétiquement clos, qui seront eux-mêmes placés dans un lieu sec et à l'abri de la lumière. La poudre de Digitale doit même être conservée dans des ampoules scellées sous vide ou sous gaz inerte et, lors de l'emploi, si toute la dose n'est pas utilisée, le reste de la poudre doit être détruit.

Les extraits et les teintures alcooliques sont en général de bonne conservation grâce à leur véhicule alcoolique; il peut cependant y avoir des altérations et, par suite, diminution de la teneur en principe actif. Dans la Pharmacopée 1965, quatre teintures (*) doivent porter sur leur conditionnement la date et le numéro du dernier contrôle. Préparées et conservées dans de bonnes conditions, il a été constaté que le titre en alcaloïdes de ces teintures ne varie pas sensiblement, même pour une durée supérieure aux limites de stabilité indiquées autrefois; mais,

(*) Les teintures d'Aconit, de Belladone, de Digitale et de Jusquiame.

lorsque la teinture est conservée sans aucune précaution ou transvasée, on peut retrouver au bout du temps de conservation prescrit des différences très sensibles dans les taux imposés d'alcaloïdes. La date de péremption, pour tenir compte de ces réalités, a donc été fixée à trois ans après le dernier contrôle, pour les teintures d'Aconit, de Belladone et de Jusquiame et à un an pour celle de Digitale. Le délai de péremption court à partir de la date du dernier contrôle, alors que dans les éditions précédentes les teintures d'Aconit, de Belladone et de Jusquiame devaient être renouvelées tous les ans.

Les règles d'étiquetage sont précisées pour certains produits notamment:

— pour les radio-éléments qui portent entre autres un trèfle rouge caractéristique de radio-activité et la mention: « Attention, rayonnements »;

— pour les substances d'origine biologique diverses: insuline, héparine, gammaglobulines, sérum albumine humaine, etc....

L'indication sur l'étiquette de la date de fabrication à partir de laquelle commence à courir le délai de péremption, pour les préparations insuliniques, a été souvent contestée par les fabricants. Dans certaines Pharmacopées telle que la Pharmacopée Américaine (United States Pharmacopoeia XVII) 1965, la date de péremption, pour ces substances, court à partir de la date de sortie de la chambre froide du fabricant. La question a été longuement débattue à Strasbourg et, malgré les propositions des fabricants, le point de départ de la date de péremption sera, pour la Pharmacopée Européenne comme actuellement pour la Pharmacopée Française, la date de fabrication.

II. — Les dénominations communes des médicaments.

Le décret d'avril 1943, portant réorganisation de la Commission Permanente de la Pharmacopée, attribue à cette Assemblée le rôle de déterminer la dénomination commune des médicaments.

La première liste de dénominations communes a été publiée par un arrêté ministériel du 8 novembre 1946 (Journal officiel du 15 novembre) qui porte addition au tome I de la 6e édition d'un tableau donnant la dénomination commune du médicament en face de son nom scientifique.

Cette dénomination est née de la nécessité d'éviter l'emploi du « nom déposé » dans les Pharmacopées et dans les publications médicales. Elle offre plusieurs avantages d'ordre technique et d'ordre pratique.

1° Avantages du Nom Commun.

Les médicaments nouveaux sont en général des produits synthétiques dont les dénominations scientifiques, longues et compliquées, sont difficiles à retenir. Le nom commun doit être une dénomination simple, facile à retenir et à prononcer, car il faut éviter les appellations

trop lourdes ou trop longues et surtout éviter pour la santé publique les dangers de confusion entre des dénominations trop proches, correspondant souvent à des produits d'activités très différentes.

Dans l'industrie pharmaceutique, le médicament est généralement désigné par un nom de fantaisie. Pour un même produit exploité par plusieurs laboratoires on risque donc d'avoir plusieurs appellations de fantaisie, d'où l'intérêt du nom commun, tant pour le médecin que pour le pharmacien.

On peut ouvrir une parenthèse pour rappeler que, selon une jurisprudence constante, la dénomination commune présente un intérêt non seulement technique mais également social. En effet, jusqu'à ces dernières années et avant l'institution du brevet spécial du médicament, les tribunaux estimaient que la première dénomination sous laquelle on faisait connaître un médicament appartenait au domaine public. A ce sujet, ils entendaient faire respecter les dispositions de la loi du 5 juillet 1844 interdisant le monopole d'exploitation d'un médicament. Nous n'insisterons pas sur les différents jugements qui ont été rendus à ce sujet et qui ont fait l'objet de publications dans de nombreux ouvrages. Pour mémoire, nous rappellerons simplement les décisions concernant l'antipyrine, le pyramidon, le salol, le thiocol.

Vers la fin du XIX^{e} siècle, un professeur allemand découvre un corps chimique qu'il désigne dans un article par abréviation du nom scientifique sous le nom de Pyramidon. La société allemande qui avait aidé le professeur dans ses recherches dépose ce nom au Tribunal de Commerce de la Seine. Constatant, par la suite, qu'une société française faisait usage du nom de Pyramidon pour désigner ses médicaments, la société allemande assigne le fabricant français pour l'entendre déclarer contrefacteur de la marque.

Le 23 février 1907, la Cour de Lyon déboutait, dans les termes suivants, la société allemande de sa poursuite:

« Attendu que la dénomination de Pyramidon n'est pas une dénomination de fantaisie, qu'elle est le nom même sous lequel, par abréviation du nom scientifique, l'inventeur a fait connaître le nouveau produit et ses propriétés thérapeutiques au monde médical:

« que c'est sous cette dénomination usuelle que le remède est entré dans la pratique et a été expérimenté et prescrit par les médecins.

« Attendu qu'il importe dans l'intérêt général de ne pas laisser accaparer par un seul, directement ou indirectement, un médicament utile à la santé publique au mépris de l'article 3 de la loi du 5 juillet 1844...

Des arrêts confirmant cette orientation ont été rendus dans les affaires suivantes:

Salol - (Paris, 10 mars 1898)
Antipyrine - (Paris, 4 mai 1900)
Thiocol - (Paris, 20 mai 1927).

En faisant tomber dans le domaine public la première dénomination attribuée à un médicament, les tribunaux voulaient empêcher qu'un fabricant ne s'octroie l'exclusivité d'exploitation d'un produit, c'est-à-dire un véritable monopole, qui à l'époque n'était pas autorisé par la législation de la propriété industrielle interdisant la brevetabilité du médicament.

Actuellement encore, la dénomination initiale sous laquelle un nouveau médicament a été décrit et qui est employée dans la littérature scientifique, même lorsque cette première dénomination a été remplacée par une autre dénomination commune, ne peut pas être enregistrée comme un dépôt de marque et devenir ainsi la propriété d'une seule société.

Nous pouvons nous référer à ce sujet à une lettre du Ministre des Affaires Sociales, en date du 7 septembre 1967, adressée au Directeur de l'Institut National de la Propriété Industrielle, et concernant une demande d'enregistrement, par une société étrangère, d'un dépôt de marque pour l'AUREOMYCIN.

Aux termes de la loi modifiée nº 65-472 du 28 juin 1965, le Ministère de l'Industrie avait refusé, en premier examen, le dépôt de la marque « AUREOMYCIN ». Le mandataire du déposant lui avait alors fait parvenir:

— un document émanant de l'Organisation Mondiale de la Santé indiquant que la dénomination « AUREOMYCIN » était remplacée par celle de « CHLORTETRACYCLINE »,

— une argumentation tendant à prouver que l'AUREOMYCIN n'est pas forcément une dénomination commune; la société étrangère affirmait aussi avoir d'ailleurs toujours pris des mesures pour que ce nom ne devienne pas d'usage commun.

Le Ministre des Affaires Sociales, consulté sur l'opportunité de ce refus, estimait à son tour que « AUREOMYCIN » devait être considéré comme une dénomination commune; c'est en effet sous le nom d'AUREOMYCIN qu'a été décrit dans « Annals of the New York Academy of Sciences 1948 - 51 - 177 » l'antibiotique découvert par DUGGAR en 1948. Il n'y a aucun doute qu'il s'agissait là d'un nom commun, car dans le même fascicule, SUBBAROW et ses collaborateurs traitant de la pharmacologie de cette « AUREOMYCIN » précisent que son nom de marque est la « Duomycine ». Depuis 1948, le nom d'AUREOMYCIN est devenu le nom générique de cet antibiotique, employé dans toute la littérature scientifique; il est, par conséquent, tombé dans le domaine public, il ne peut donc devenir la propriété d'une seule société, même s'il a été depuis remplacé par une autre dénomination.

Une autre lettre ministérielle du 26 décembre 1967, relative aux dénominations mentionnées dans la Pharmacopée française, fait une mise au point générale sur les appellations indiquées dans cet ouvrage.

Un correspondant demandait si les dénominations mentionnées dans la Pharmacopée en gros titre ou en caractères plus petits impliquaient que leur usage était devenu libre.

Il lui a été répondu, sous réserve de l'appréciation des tribunaux, que d'une façon générale, les dénominations retenues dans notre Pharmacopée étaient d'un usage libre en France, ce qui ne voulait pas dire, pour autant, que l'on pouvait les employer à loisir dans d'autres pays.

La lettre précisait aussi que certains produits inscrits à la Pharmacopée française ou dans différentes Pharmacopées étaient couverts par des brevets. Dans ce cas, ils ne pouvaient être exploités librement bien qu'ils soient désignés dans ces ouvrages par des dénominations communes.

2° Inconvénients du Nom Commun.

Si le nom commun présente des avantages certains, il n'est pas dépourvu d'inconvénients.

Les dénominations communes sont établies à l'aide de syllabes, utilisées en préfixe, suffixe ou à l'intérieur d'un mot et évoquent des groupes de substances présentant les mêmes propriétés pharmacodynamiques. Cependant ce principe n'est pas une règle absolue, tant sur le plan national que sur le plan international.

Dans bien des cas, le nom commun offre pour le médecin un certain caractère de fantaisie comme le nom de marque; il peut en résulter des inconvénients pour le prescripteur. En effet, du fait de leur intérêt pratique, les noms communs sont employés par le fabricant non seulement sur l'étiquetage des spécialités mais aussi dans l'information médicale. Certains praticiens se plaignent de ne pas être suffisamment éclairés sur la composition des nouvelles spécialités pharmaceutiques. Cela résulte du fait que si le nom commun évoque des propriétés pharmacodynamiques, il ne renseigne nullement le médecin sur les groupements fonctionnels ou sur les principes actifs des médicaments nouveaux, il en résulte des incidents: effets secondaires imprévisibles, phénomènes d'allergies...

Il faut ajouter que le nom commun a perdu toute la portée que lui donnait l'ancien régime des brevets placé sous le signe de la libre concurrence en matière de médicaments.

Depuis l'institution du Brevet spécial du médicament, par l'ordonnance du 4 février 1959 complétée par le décret du 30 mai 1960 et codifiée par l'article L 603 du Code de la Santé Publique, le fabricant jouit d'un monopole d'exploitation pendant 20 ans pour un médicament nouveau. Dès lors, le nom commun s'apparente à une seconde marque de fabrique qui va forcément suivre le sillage de la marque principale pendant la durée du monopole d'exploitation.

Il n'en demeure pas moins vrai que le nom commun garde cependant son intérêt car le même médicament n'est pas toujours désigné dans tous les pays par la même marque de fabrique. Le nom commun servira très utilement à le reconnaître et à permettre la mise en application de mesures législatives identiques comme ce sera le cas dans le cadre du Marché Commun. On ne peut nier d'autre part, l'intérêt qu'il présente tant sur le plan de l'enseignement que sur celui des échanges d'informations scientifiques entre les pays.

Il semble qu'une solution conciliant ces différents aspects pourrait consister à rendre obligatoire la mention du nom scientifique d'un produit nouveau sur l'étiquetage et dans l'information médicale, étant entendu que le fabricant aura toute latitude pour préciser, à la suite de la dénomination scientifique, la dénomination commune du médicament dont l'inscription est d'ailleurs obligatoire en France.

L'obligation de cette inscription figure dans l'article R 5117 du Code de la Santé Publique qui stipule que le nom de fantaisie d'une spécialité pharmaceutique doit être accompagné de la dénomination, commune du médicament inscrite à la Pharmacopée française, lorsqu'il en existe une.

Nous signalerons enfin, qu'outre les dénominations communes dont nous venons de parler et qui concernent les produits chimiques, il existe des dénominations communes anciennes pour les compositions et les préparations galéniques. Ces dénominations, bien que souvent impropres, sont encore très usitées. On en trouve en sous-titre dans la 8e édition avec la mention: Dénomination usitée, mais impropre.

Nous terminerons cette rubrique par quelques considérations sur la procédure suivie par la Commission de Nomenclature depuis le décret du 26 novembre 1956.

Les nouvelles dispositions réglementaires pour l'attribution aux médicaments de dénominations communes, résultant des dispositions du décret du 26 novembre 1956 codifié sous les numéros R 5117 et suivants du Code de la Santé Publique, ont entraîné une modification sensible de la procédure suivie par la Commission de Nomenclature. Dans la période antérieure, les propositions de la Commission pouvaient, après une période d'enquête publique sous l'égide du sous-comité de dénominations communes de l'Organisation Mondiale de la Santé et sous réserve de recherches pour antériorité ou similitude de marque, faire l'objet d'un arrêté au Journal officiel. Le nouvel article R 5117 stipule, dans le 3e alinéa de son paragraphe a) que, « lorsqu'une dénomination commune internationale est recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé et publiée dans la Pharmacopée française, cette dénomination est obligatoirement utilisée. »

Un examen superficiel de ce texte pourrait faire penser que les travaux de la Commission nationale sont désormais devenus sans objet. Il n'en est rien. D'une part, la Commission de Nomenclature

continue toujours à étudier les dénominations communes « proposées » par l'Organisation Mondiale de la Santé et peut, le cas échéant, s'opposer à l'adoption de celles qui interfèrent avec des marques françaises ou ne peuvent être adoptées pour des raisons de phonétique. D'autre part, elle continue à adresser des propositions à l'Organisation Mondiale de la Santé notamment pour les produits découverts en France, et ces propositions ont d'autant plus de chance d'être acceptées, proposées, puis recommandées par Genève aux différents Etats membres de l'Organisation Mondiale de la Santé qu'elles auront été transmises plus rapidement.

Enfin, si l'adoption des dénominations communes internationales contraint la Commission de Nomenclature à abandonner certaines dénominations communes élaborées par elle, selon ses propres règles de nomenclature, cette Commission n'en continue pas moins à adopter des dénominations qui lui sont propres.

3° La dénomination commune internationale.

A notre époque où les échanges culturels et scientifiques, les courants d'échanges commerciaux revêtent un caractère international de plus en plus marqué, il faut reconnaître que pour être vraiment utile et efficace, une dénomination commune doit être internationale.

Les premières propositions pour une unification des dénominations communes de médicaments furent faites aux conférences de Bruxelles de 1902 et de 1925 relatives aux Arrangements internationaux pour l'unification de la formule des médicaments héroïques.

Cependant, ce n'est qu'en 1948, à la suite d'une note présentée par le Professeur Hazard, qu'une décision fut prise par le Comité d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé pour l'unification des Pharmacopées pour établir des règles relatives à la création de dénominations communes.

En 1950, la 3e Assemblée mondiale de la santé adoptait une résolution de son Conseil exécutif rédigée ainsi:

« 1) Le Comité d'experts pour l'unification des Pharmacopées devrait choisir et approuver des dénominations communes pour des médicaments qui pourraient être décrits dans des éditions ultérieures de la Pharmacopée Internationale.

« 2) Le Directeur général devrait communiquer aux autorités nationales chargées des pharmacopées les dénominations de ce genre, que le Comité d'experts choisira et établira de temps à autre, et il devrait recommander que ces désignations soient officiellement reconnues et approuvées et qu'elles soient adoptées comme noms de pharmacopée, s'il arrive que les substances en question soient comprises dans la pharmacopée nationale.

« 3) Ces recommandations devraient, en outre, demander que les Etats membres prennent les mesures voulues qui leur paraîtront adéquates, en vue de prévenir l'emploi,

à des fins non autorisées, des dénominations choisies et d'empêcher notamment que ne soient accordés aux fabricants des droits exclusifs sur ces dénomiations. » (1).

En 1955, le Conseil exécutif de l'Organisation Mondiale de la Santé établissait la procédure à suivre en vue du choix des dénominations communes internationales et adoptait des directives générales pour la formation de ces dénominations applicables aux préparations pharmaceutiques. D'autre part, toute une théorie pour la création des dénominations communes des médicaments était mise au point à Genève par le Professeur MOELLER de Copenhague. Ces textes, adoptés par le Conseil exécutif de l'Organisation Mondiale de la Santé, sont reproduits intégralement en Annexe I de la présente thèse.

Les efforts entrepris par l'Organisation Mondiale de la Santé dans un but d'unification des noms communs des médicaments ont apporté ces dernières années une très nette amélioration dans ce domaine, et de nombreuses dénominations recommandées par cet organisme sont universellement adoptées.

Ainsi que l'a souligné M. BLANC, alors pharmacien chef des préparations pharmaceutiques à l'Organisation Mondiale de la Santé, dans une conférence tenue à Rome le 17 février 1967 (2):

« La seule mention de la « Thalidomide », dénomination proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé, n'indique-t-elle pas combien un programme international était devenu nécessaire pour protéger les populations contre certains médicaments, qui peuvent s'avérer un jour indûment toxiques par tératogénicité ou autrement. L'existence de cette dénomination favorisa un retrait rapide dans tous les pays, chez les fabricants, les grossistes et les pharmaciens, de ce produit vendu sous plus de quarante noms de marque différents. »

III. — Les tableaux de posologie.

La grande majorité des médicaments étant constituée par des produits plus ou moins toxiques, il s'est très vite avéré nécessaire et même indispensable pour le pharmacien d'en connaître aussi bien la posologie maximale que les doses usuelles couramment employées dans un but thérapeutique.

C'est d'ailleurs à la suite d'une demande formulée par l'Association générale des Pharmaciens de France et adressée au Ministre de l'Instruction publique que des tableaux de posologie maximale en une fois et en 24 heures, pour l'adulte, ont été inscrits pour la première fois au Codex 1908. La voie d'administration n'est pas indiquée, elle ne sera donnée que dans le Supplément de 1920 qui précise que ces doses sont relatives à l'absorption par voie buccale.

---

(1) W.H.O. 3.11 Actes officiels de l'Organisation Mondiale de la Santé, 28-19.

(2) « Les dénominations communes internationales proposées par l'Organisatoin Mondiale de la Santé », R. BLANC, 1967.

Le Codex de 1937 donne sous forme de tableau, dans le Tome I, les doses maximales pour l'adulte et précise encore qu'il s'agit de l'administration par voie buccale; cette posologie est reprise dans le Tome II à la fin de chaque monographie correspondante.

Un tableau relatif à la posologie infantile intitulé « Tableau des doses usuelles des médicaments pour l'enfant » est ajouté à cette édition par arrêté ministériel du 8 novembre 1946. Les doses sont données, à titre indicatif, pour 24 heures. La posologie infantile ne figurait alors dans aucune autre Pharmacopée.

Le Codex 1949 donne les doses usuelles pour l'adulte et pour l'enfant et les doses maximales pour l'adulte en une fois et en 24 heures et indique les différentes voies d'administration utilisées.

Dans l'édition de 1965, les tableaux de posologie sont encore complétés; outre les voies d'administration couramment employées, de nouvelles voies sont indiquées: voie perlinguale pour l'adrénaline, sublinguale pour la methyltestostérone, voie sous-arachnoïdienne pour la streptomycine, par implants pour l'acétate et le propionate de testostérone, voie endonasale pour la poudre de lobe postérieur d'hypophyse. A l'exemple de la 1re édition de la Pharmacopée Internationale, des indications et des précisions sur certaines modalités d'administration spéciales sont données dans une colonne « Observations ». Il s'agit de la voie la plus appropriée à l'action médicamenteuse, ou, lorsque cela est apparu nécessaire, du rythme d'administration (cures espacées ou non) et de sa durée. Divers renseignements sont également fournis touchant le traitement (injection intra-veineuse lente, au malade couché), l'éventuel danger d'accumulation, les variations de doses suivant que le traitement est préventif ou curatif, d'attaque ou d'entretien, la nécessité de certains contrôles biologiques ou cliniques (albuminurie, glycosurie, protéïnurie, surveillance de la diurèse et de l'état fonctionnel du rein...), la prescription d'un régime déchloruré, etc.

Des interdictions et des précautions spéciales sont prévues lorsqu'il s'agit de femmes enceintes, de nouveaux-nés, de prématurés. L'attention est attirée sur l'administration d'un certain nombre de médicaments qui exigent une surveillance médicale très stricte.

Selon le vœu exprimé à plusieurs reprises par la Commission, les tableaux de posologie sont distinctement séparés par des feuillets à bordure jaune ou bleue suivant qu'il s'agit respectivement de la posologie adulte ou infantile. Cette différenciation facilite grandement la consultation de ces tableaux.

Pour les enfants, la dose est donnée par année d'âge, ou par kilogramme de poids corporel; il s'agit de la dose usuelle journalière à répartir en principe en 2 ou 3 prises dans la journée; cette indication très importante est répétée sur chaque page de la posologie infantile. Celle-ci ne comporte pas de dose maximale, mais par mesure de prudence,

il est indiqué que toute ordonnance destinée au traitement d'un enfant devrait porter l'indication de l'âge du jeune malade, renseignement que le pharmacien peut solliciter du médecin prescripteur si celui-ci ne l'a pas mentionné.

Le texte qui précède les tableaux de posologie infantile donne les raisons physiologiques et cliniques qui ont incité les pédiatres à choisir comme limite de division de cette posologie l'âge de 30 mois qui représente une étape importante du développement de l'enfant. La Pharmacopée Internationale l'a admise aussi, avec l'assentiment de l'Association Médicale Mondiale.

Ainsi que l'a indiqué le Président de la Commission française de Posologie, il faut souligner que:

« ces tableaux de posologie, aussi complets qu'ils soient, ne visent nullement à diriger la thérapeutique qui ne dépend que du seul médecin traitant. Leur connaissance par le médecin et par le pharmacien représente une source de renseignements que la complexité de la thérapeutique actuelle a rendus nécessaires et elle constitue une garantie précieuse pour la sécurité du malade. »

Cependant, si la posologie n'est pas imposée au médecin, qui reste toujours libre de sa prescription pour les doses maximales, le pharmacien ne peut délivrer des quantités supérieures à celles indiquées à la Pharmacopée sans instructions expresses du médecin portées sur l'ordonnance: inscription de la dose en toute lettre et indication répétée: « Je dis: telle dose. » Cela afin de s'assurer que la prescription émane d'une volonté réfléchie et non d'une ignorance ou d'un *lapsus calami*.

On peut rappeler aussi que l'obligation pour les médecins d'inscrire en toutes lettres sur leur prescription la dose des substances vénéneuses entrant dans la composition d'un médicament et, pour les pharmaciens, de ne délivrer ces substances qu'à cette condition, remonte à l'Ordonnance Royale du 29 octobre 1846. Cette décision avait été prise dans l'intention de prévenir les erreurs pouvant résulter du déplacement, par inadvertance, de la virgule dans l'indication en chiffres des fractions du gramme.

Nous terminerons cette rubrique en indiquant que les doses usuelles servent de base à l'Administration pour admettre ou fixer la dose unitaire d'une spécialité pharmaceutique, ainsi que la posologie usuelle indiquée pour 24 heures sur le conditionnement. Il serait, en effet, anormal que la dose unitaire d'une spécialité pharmaceutique ne corresponde pas à celle indiquée dans la Pharmacopée, car il s'agit d'une posologie moyenne qui s'adresse à tout le monde et, dans les cas particuliers, le médecin a toujours la possiblité de l'adapter à son malade.

Nous n'insisterons pas sur la nécessité d'une révision permanente de ces tableaux, l'évolution de la thérapeutique modifie bien souvent la destination des médicaments et oblige à étudier à nouveau leur posologie en fonction d'un nouvel usage thérapeutique. Nous donnerons comme exemple le cas de la vitamine C, qui est d'ailleurs celui de plusieurs facteurs vitaminiques utilisés depuis quelques années à doses

élevées plutôt pour leurs propriétés pharmacodynamiques et biologiques, que pour pallier des carences vitaminiques assez rares dans les pays d'Europe.

IV. — Les autres chapitres réglementaires.

En plus des chapitres étudiés ci-dessus, il faut citer les rubriques suivantes qui, bien que n'étant pas nommément mentionnées dans l'article R 5001, ont également été introduites dans la partie réglementaire, donc opposable, de la Pharmacopée 1965:

— Préparations homéopathiques.
— Produits utilisés en œnologie.
— Récipients et accessoires.
— Substances utilisées pour la coloration des médicaments.
— Substances utilisées pour la conservation des médicaments.

Notons que la Pharmacopée française a été la première à faire paraître des monographies concernant l'œnologie et les matières plastiques. L'inclusion d'un chapitre Oenologie dans cet ouvrage n'a pas paru justifiée dans certains pays étrangers notamment en Roumanie (1) et cela peut se comprendre...

1° Préparations homéopathiques.

A titre indicatif, nous rappellerons que c'est la Pharmacopée chilienne qui fit paraître, la première, dans sa 3e édition publiée en 1941, un chapitre concernant les préparations homéopathiques.

En France, l'homéopathie, bien qu'ayant été officialisée par l'arrêté ministériel du 21 décembre 1948, n'avait pas été introduite au Codex 1949. Son inscription dans la 8e édition, tout en précisant des règles tendant à assurer la constance des substances employées comme matière première, l'a fait définitivement entrer dans le cadre juridique de la législation pharmaceutique. Dans une conférence faite aux Journées pharmaceutiques d'octobre 1965 (2) on peut trouver toute l'histoire des efforts entrepris dans ce but.

La seule méthode de préparation décrite pour les dilutions est la méthode de dilutions successives dite hahnemannienne. Aucune allusion à la méthode korsakovienne n'est faite, la Commission ayant décidé de ne pas l'adopter en raison de son caractère empirique. Cette dernière

(1) Lettre du Ministre Roumain de la Santé et de la Prévoyance Sociale à M. l'Ambassadeur de France à Bucarest, transmise par le Ministère des Affaires Etrangères, le 6 août 1965.

(2) P. Lalanne. — La Pharmacopée française 1965 et l'introduction de l'homéopathie dans cette Pharmacopée. Actualités homéopathiques, n° 11 - 1967.

méthode bénéficiait cependant de la faveur du corps médical, et l'on peut trouver dans un vœu adopté le 11 octobre 1953 par l'Assemblée générale du Syndicat des médecins homéopathes la précision suivante:

« D'une enquête effectuée tant à Paris qu'en province, il ressort que, sur cent prescriptions, quatre-vingts environ indiquent la méthode de Korsakow et vingt seulement la méthode de Hahnemann. »

Les dilutions ne sont prévues, à la Pharmacopée, que jusqu'à la 18e décimale ou la 9e centésimale. La limitation à cette dilution est due à l'hypothèse scientifique actuelle sur la divisibilité de la matière, en particulier à la loi d'Avogadro qui exclut la présence d'une molécule de substance active au-delà de cette dilution.

Le terme de « nosodes » qui figurait dans l'arrêté du 21 décembre 1948 n'a pas été repris dans la 8e édition. Pour plus de précision, ces derniers ont été désignés suivant leur origine par deux terminologies différentes:

— les « biothérapiques » qui sont préparés à l'avance et obtenus à partir de substances d'origine microbienne, de sécrétions ou d'excrétions, pathologiques ou non, de tissus animaux ou végétaux et d'allergènes.

Pour ces produits, afin que les souches employées soient uniformes, les fabricants homéopathes s'adressent tous à un même établissement producteur qui les leur prépare et les entretient.

— les « isothérapiques » qui sont des biothérapiques mais préparés extemporanément à partir de souches fournies par le malade lui-même.

Le chapitre se termine par la définition des formes pharmaceutiques particulières à l'homéopathie: granules, globules et doses.

2° Produits utilisés en œnologie.

En ce qui concerne cette rubrique, il est apparu nécessaire de fixer les normes auxquelles devaient satisfaire les produits chimiques ou naturels pouvant être ajoutés au vin, l'addition de ces produits étant prévue par les textes régissant la production et le commerce des vins.

C'est à la demande du Ministre de l'Agriculture et du Ministre de la Santé Publique que la Commission Permanente de la Pharmacopée a entrepris l'étude de ces monographies et a pris la décision de les inscrire à la Pharmacopée dans un chapitre spécial consacré à l'œnologie, le pharmacien étant particulièrement qualifié, dans les régions vinicoles de France, pour effectuer le contrôle de ces produits.

Des monographies relatives à tous les produits autorisés ne figurent pas dans la 8e édition, l'étude d'un certain nombre d'entre eux n'ayant pas été terminée avant l'impression de l'ouvrage.

3° Récipients et accessoires.

Sous ce titre sont groupés les textes relatifs aux récipients en verre utilisés pour les préparations injectables et les textes concernant les récipients et accessoires en matière plastique ou élastomère.

Récipients en verre.

Nous rappellerons que, pour les flacons contenant des préparations injectables, il n'y a que deux catégories de verre qui soient admises: le verre borosilicaté neutre dans la masse et le verre sodocalcique à surface interne traitée, les flacons de ce second type ne devant pas être réutilisés. Ils doivent tous porter dans la masse l'indication du type de verre auquel ils correspondent.

Quant aux ampoules destinées aux préparations injectables, elles doivent obligatoirement être obtenues à partir de tubes munis d'un filet de couleur indélébile garantissant leur conformité aux normes prescrites.

L'adoption de cette exigence remonte à l'arrêté du 31 mars 1949 qui fixe les qualités auxquelles doivent satisfaire les verres destinés aux préparations injectables. Ces verres doivent présenter une inertie aussi complète que possible vis-à-vis des solutés médicamenteux auxquels ils sont destinés, c'est-à-dire doivent avoir une haute résistance hydrolytique. Ces dispositions ont été prises à la suite de nombreux accidents, parfois mortels, imputables à la composition du verre et cela, à l'époque où la pratique des injections intraveineuses commençait à se développer.

Cependant, l'application de cette réglementation a soulevé au début de nombreuses difficultés en ce qui concerne le filet de couleur. En effet, une société allemande avait effectué en 1942 le dépôt international d'une marque constituée par un filet inclus dans la masse et pouvant être coloré en toutes couleurs pour désigner des tubes de verre, verreries et verres creux. En France, cette marque était encore en 1949 sous séquestre, comme l'ensemble des droits de propriété industrielle appartenant à des ressortissants allemands. Les fabricants français craignaient, avec juste raison, que le fait de produire du verre Codex avec filet de couleur soit susceptible de les exposer à des poursuites pour contrefaçon. Ils n'ont pu entreprendre la réalisation de ces verres qu'à la suite de l'accord de la Direction des Domaines qui, agissant en sa qualité de séquestre des marques allemandes, indiquait dans une lettre du 28 mai 1951, adressée au Ministère de la Santé Publique, qu'elle avait décidé de ne pas s'opposer à ce que les fabricants français utilisent ce moyen pour désigner, mais uniquement dans ce cas, les ampoules pour médicaments injectables.

La société allemande a réagi en 1960 en demandant que soit choisi en France un signe distinctif différent du filet vertical coloré incorporé dans la masse, déjà déposé par elle comme marque de fabrique.

Cependant, la Direction des Domaines ayant en son temps consenti à ne pas s'opposer à l'utilisation de cette marque, celle-ci était devenue du domaine public en France en raison de son inscription dans un texte réglementaire. D'autre part, compte tenu de l'harmonisation des législations dans le cadre du Marché Commun il a semblé préférable, à l'époque, de ne pas prendre une position définitive sur cette question.

Le Supplément 1968 apporte à cette rubrique trois additions importantes.

Tout d'abord on trouve l'indication suivante:

« Les seringues et tous autres contenants en verre destinés à conserver des préparations injectables doivent répondre aux essais imposés pour les flacons. Ces récipients portent une marque indélébile indiquant le type du verre. »

L'emploi de plus en plus répandu de seringues servant de contenant a conduit la Commission à adopter ce texte. En effet, le cas de ces seringues n'étant pas explicitement prévu dans la 8e édition, le Secrétariat de la Commission de la Pharmacopée a été saisi, à plusieurs reprises, de demandes de précisions concernant cette catégorie de récipients en verre destinés à contenir et à conserver des préparations injectables. S'agissant de contenants pour préparations injectables, ils devaient obligatoirement répondre aux spécifications imposées soit pour les flacons, soit pour les ampoules. Cette dernière catégorie n'a cependant pas été retenue, car la plupart des seringues, en raison de leur forme, ne sont pas obtenues comme les ampoules à partir de tubes, mais sont généralement faites par moulage. Elles ont donc été assimilées aux flacons, et la vitrification permet d'incorporer dans le corps de la seringue la lettre indiquant le type de verre auquel elles appartiennent.

Cette question semble devoir être reconsidérée car on trouve actuellement sur le marché des seringues servant de contenant et portant un filet de couleur comme les ampoules.

D'autre part, on retrouve également dans le Supplément l'obligation pour les ampoules de verre destinées aux préparations non injectables d'être obtenues à partir de verre coloré.

Cette obligation, qui figurait dans l'édition de 1949, n'avait pas été reprise en 1965 du fait de la disparition de la monographie « Ampoules », dont les éléments avaient été inclus, pour une part, dans la rubrique « Récipients et accessoires », le reste ayant été refondu dans la monographie « Préparations injectables ».

La Pharmacopée étant encore représentée par l'ensemble des éditions successives, les prescriptions indiquées dans une édition restent valables tant qu'elles n'ont pas été remplacées par d'autres ou nommément annulées. Le texte de la 7e édition qui indiquait:

« Les ampoules destinées à la conservation des médicaments injectables sont en verre incolore, les autres en verre coloré. »

était donc toujours valable. Cependant, devant les nombreuses demandes de précision et pour éviter toute discussion ou ambiguïté à ce sujet, la Commission a estimé utile de reprendre dans le Supplément 1968 l'indication qui réserve l'usage des ampoules colorées aux préparations non injectables.

Récipients et accessoires en matière plastique.

Cet article concerne les matières plastiques destinées au conditionnement des préparations injectables et des collyres ainsi que les bouchons pour flacons.

Lorsqu'il s'agit de préparations injectables et de collyres, la monographie impose à l'utilisateur l'obligation de connaître la nature chimique des composants de la matière plastique y compris les adjuvants (l'emploi, comme adjuvant, de dérivés métalliques pouvant donner des composés solubles toxiques étant interdit, cadmium et baryum en particulier).

L'utilisateur est tenu d'autre part, d'effectuer des essais de toxicité à long terme réalisés une fois pour toutes avec chaque préparation à conditionner en récipient plastique. Outre ces obligations très sévères, de nombreux essais plus classiques sont également prévus: transparence, neutralité, arsenic, métaux lourds, étain, pyrogènes, toxicité aiguë. Ces spécifications permettent d'assurer le maximum de garantie et d'éviter des accidents dus à des interactions entre le récipient en matière plastique et le médicament qu'il est appelé à contenir.

La troisième addition du Supplément à cette rubrique concerne les seringues en matière plastique et les aiguilles délivrées stériles.

La Commission de la Pharmacopée a été saisie de cette question par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France qui attirait son attention sur la nécessité d'une réglementation relative aux problèmes posés par la commercialisation du matériel et des accessoires vendus comme articles stériles et n'entrant pas dans le monopole pharmaceutique. Le Conseil Supérieur concluait son rapport en émettant le vœu que figure à la Pharmacopée une monographie fixant les caractéristiques du matériel plastique quant à sa réactivité vis-à-vis des substances à injecter ainsi que les tests de contrôle de stérilité qu'il doit subir.

La première partie de cette demande étant déjà résolue dans le cadre du texte concernant les matières plastiques contenant des préparations injectables, il ne restait plus à la Commission qu'à déterminer les conditions de contrôle de la stérilité pour satisfaire au vœu du Conseil Supérieur d'Hygiène.

4° Substances utilisées pour la coloration des médicaments.

L'emploi des colorants dans les préparations pharmaceutiques remonte à de nombreuses années. A l'origine, seules les matières colorantes d'origine naturelle étaient utilisées. Vers la fin du XIX^{eme} siècle, la découverte des colorants synthétiques conduisit à employer ceux-ci également; ces derniers n'étant pas dépourvus de danger, seuls sont autorisés, pour une utilisation pharmaceutique, ceux dont l'usage a été reconnu tolérable par d'éminents experts toxicologues siégeant auprès de la Commission.

Ce chapitre avait déjà fait l'objet d'un arrêté le 21 janvier 1959 (Journal officiel du 29 janvier 1959) portant additif au Codex 1949 et à son premier Supplément. Il a été complété, pour les colorants organiques de synthèse, par une monographie générale et 15 monographies particulières qui figurent en Addendum à la 8^{e} édition.

A titre indicatif, on peut souligner que ces textes ont été alignés sur ceux proposés par la Communauté Economique Européenne.

5° Substances utilisées pour la conservation des médicaments.

Ce chapitre avait été également publié par arrêté du 29 avril 1960 (Journal officiel du 15 mai 1960) portant additif au Codex 1949 et à son premier Supplément.

La liste comprend des antiseptiques (antimicrobiens et antifongiques) et des antioxydants. Elle a été établie sur la base des produits déjà autorisés, c'est-à-dire figurant dans une préparation du Codex ou du Formulaire, ou sur la liste des substances vénéneuses exonérées à certaines doses pour permettre leur utilisation comme conservateur, ou encore figurant dans des spécialités ayant déjà obtenu le visa. Ces produits étant destinés à être administrés de façon plus ou moins prolongée, l'étude de leur toxicité à long terme a été effectuée notamment sur le plan de leur action cancérigène. La rubrique est divisée en trois parties:

1) Les conservateurs utilisés à toutes concentrations.

2) Les conservateurs utilisés avec limite de concentration.

Pour ces deux catégories les voies d'administration sont précisées.

3) Les autres conservateurs.

Pour ces derniers, qui ne peuvent être utilisés qu'à titre exceptionnel, ni la limite de concentration ni la voie d'administration ne sont données.

En raison de leurs inconvénients: risques de carence calcique avec l'acide tétracémique et ses dérivés, libération et accumulation de mercure avec les dérivés organomercuriels, etc..., ils ne peuvent éventuellement être autorisés que dans des cas particuliers et sur demande motivée de l'utilisateur, conformément aux dispositions législatives et réglementaires régissant la délivrance des spécialités pharmaceutiques.

Leur utilisation semble cependant se généraliser et à des concentrations supérieures à celles qui avaient été prévues initialement par la Commission mais qui n'ont pas été indiquées dans le texte réglementaire; aussi une nouvelle étude s'impose-t-elle afin de fixer les limites susceptibles d'être tolérées sans inconvénient pour la santé publique.

B) - Renseignements divers

Le chapitre des renseignements qui peuvent être utiles au pharmacien pour la pratique professionnelle, prévu par l'article R 5001 du Code de la Santé publique représente le cinquième du volume de la 8e édition et comporte huit rubriques parmi lesquelles nous étudierons plus spécialement celle concernant les méthodes d'essais et d'analyses, qui est de loin la plus importante. Nous indiquerons aussi, brièvement, les raisons qui ont fait inscrire la phytopharmacie dans cette partie de l'ouvrage alors que l'œnologie est inscrite dans la partie réglementaire.

Nous ne ferons que citer les six autres rubriques qui donnent des indications d'ordre général très utiles au pharmacien. Ce sont les suivantes:

— Classification périodique des éléments.
— Densimétrie - Alcoométrie.
— Mesure des médicaments en volume.
— Réactifs, solutions étalons et solutions tampons.
— Réactions analytiques des ions.
— Table internationale des masses atomiques.

I. — Les méthodes générales d'essais et d'analyses.

L'adaptation de diverses techniques modernes, physiques, chimiques, physico-chimiques, au contrôle des médicaments, ainsi que l'extension de plus en plus grande des essais biologiques ont contribué à donner à ce chapitre une importance et une ampleur considérables. Alors qu'il ne comportait que 30 pages dans la 7e édition, il atteint 157 pages dans la 8e édition qui comprend 59 méthodes différentes, dont 30 sont entièrement nouvelles, les 29 autres ont toutes été revues et modernisées.

Des techniques générales, mises au point dans l'industrie pharmaceutique, ont permis d'unifier et de simplifier la recherche de nombreuses impuretés classiques: chlorures, sulfates, métaux lourds. La méthode de Schöniger, pour le dosage des métalloïdes dans les composés organiques après combustion dans l'oxygène, a été adoptée et remplace avantageusement les anciennes méthodes de minéralisation plus longues et délicates.

L'adoption des méthodes de titrage en milieu anhydre a permis de remplacer de nombreux dosages volumétriques indiqués dans l'édition de 1949 par des techniques plus précises en raison de la plus grande netteté des virages et de la réduction considérable des facteurs d'appréciation personnelle.

A de rares exceptions près, les procédés opératoires ainsi que le détail des essais et des dosages sont décrits dans ce chapitre et ne figurent plus dans les monographies où, seules sont indiquées les techniques particulières et les adaptations à la méthode générale: mise en solution, indicateur à utiliser...

La mise en application des techniques scientifiques des dernières années se retrouve dans les rubriques suivantes:

— *La chromatographie* appliquée à de nombreuses drogues végétales et aux préparations galéniques qui en dérivent, plus particulièrement aux teintures qui, autrefois, n'étaient pour la plupart définies que par leur mode de préparation.

— *La complexométrie* généralisée au dosage de tous les sels de calcium, de bismuth, de magnésium et de zinc.

— *La protométrie et la potentiométrie* utilisées pour les acides, les bases et les halogénures de bases organiques.

Le dosage biologique des antibiotiques, dont les deux méthodes décrites, par diffusion et par turbidimétrie, sont appliquées à tous les antibiotiques inscrits à la Pharmacopée, avec néanmoins la possibilité, pour le fabricant, d'employer l'une ou l'autre méthode. On peut souligner que c'est le seul cas où le choix de la méthode est laissé à l'utilisateur.

— *Le calcul statistique*, dont les nombreuses formules dépassent sans doute les connaissances moyennes, mais sont indispensables désormais au pharmacien industriel en raison de leur importance pour l'interprétation des essais biologiques.

Les rubriques figurant déjà dans l'édition précédente ont pris une grande extension. C'est ainsi que les progrès réalisés dans les méthodes de détermination des constantes physiques ont conduit à introduire, dans de nombreuses monographies, des méthodes d'examens physiques permettant d'apprécier plus complètement et souvent plus rapidement les qualités du produit: pouvoir rotatoire, spectrophotométrie dans l'ultraviolet et dans l'infra-rouge.

On peut aussi souligner l'extension considérable de l'essai de stérilité.

Lors de l'établissement des monographies de la 8e édition, les rapporteurs se sont efforcés, chaque fois que cela était possible, d'utiliser pour les essais et les dosages indiqués dans les monographies, les méthodes générales décrites dans la Pharmacopée. Cependant, dans certains cas

particuliers ces méthodes générales ne sont pas valables. C'est ainsi que dans les rubriques et les monographies prescrivant la recherche de l'arsenic, c'est le procédé de Cribier, décrit à la méthode générale qui est indiqué. Or, pour l'oxyde de titane, la présence d'antimoine dans le produit rend cette méthode inutilisable: d'où l'introduction dans la monographie d'une méthode particulière utilisant un appareil spécial.

A ce propos, et malgré certaines critiques faites sur la multiplication « inutile » de cette recherche et de quelques autres, il faut reconnaître que l'essai de l'arsenic a été supprimé dans de très nombreuses monographies de la 8e édition, la disparition presque complète de l'acide sulfurique dit « des chambres de plomb » ayant rendu inutile la recherche de ces éléments (arsenic et plomb) dans de nombreux produits organiques.

Les membres des Commissions sont parmi les mieux informés des progrès et des perfectionnements des procédés de l'industrie chimique. Ils savent que l'emploi de matières premières de plus en plus pures et de matériaux d'une haute inertie chimique rendent sans objet la recherche de certaines impuretés dans de nombreux cas et ils s'efforcent de ne pas exiger la recherche systématique de certains éléments, lorsque leur présence n'est pas prévisible d'après les renseignements connus sur le mode de préparation ou l'origine de la matière première. Aussi, dans la majorité des cas, les Commissions de travail ne retiennent que les essais caractéristiques d'un produit déterminé. C'est ainsi que pour la prochaine édition par exemple, le point de fusion ne sera retenu pour une substance que s'il constitue vraiment un critère valable. Un travail récent (1) a permis de mettre en évidence le fait que dans 39 monographies de la 8e édition, le point de fusion retenu ne correspond à rien et doit être abandonné. En effet, à la température indiquee il y a décomposition du produit et l'une des principales conditions de la validité d'un point de fusion est justement la stabilité de la substance jusqu'à son point de fusion, l'autre condition étant la fixité de la pression.

II. — La phytopharmacie.

En raison de l'utilisation de plus en plus grande des pesticides en milieu agricole, milieu où le pharmacien d'officine joue indiscutablement en France un rôle d'éducateur sanitaire, il était indispensable de maintenir ce chapitre à la Pharmacopée, pour aider à protéger l'utilisateur contre les dangers de plus en plus nombreux que présentent ces produits.

---

(1) Recherches sur la validité des points de fusion d'un certain nombre de substances médicamenteuses. Lab. du Prof. DOMANGE. Thèse de Ezatollah Youssefnejadian - 1967. Paris.

Le texte d'introduction à ce chapitre souligne d'ailleurs très justement qu':

« il était du plus haut intérêt pour la santé publique que des indications suffisantes soient inscrites à la Pharmacopée pour attirer l'attention des pharmaciens sur les produits utilisés en phytopharmacie, leur intérêt, leur danger et les précautions à prendre pour leur emploi; le pharmacien est, en effet, particulièrement qualifié pour communiquer ces notions aux utilisateurs, les informer et les mettre en garde, dans de nombreux cas, contre les risques d'intoxication possible à tous les stades. »

Cependant, en raison des dispositions du 5e alinéa de l'article R 5001 du Code de la Santé Publique relatives à la dénomination attribuée dans la Pharmacopée à une substance, il n'était pas possible au Département de la Santé Publique d'imposer la dénomination et la formule de préparation, cette dernière étant d'ailleurs souvent inconnue ou protégée par un brevet, aux industriels et aux utilisateurs des produits phytopharmaceutiques inscrits à la Pharmacopée, alors que la législation phytopharmaceutique relève du Ministère de l'Agriculture. La Commission s'est donc bornée à ne donner, à titre indicatif, que des types de préparation, sans essais ni dosage et qui, par conséquent, ne pouvaient pas être inscrits dans la partie réglementaire.

III. — Les autres rubriques.

Pour ces rubriques déjà citées, nous indiquerons que les tableaux de référence donnés pour la classification périodique des éléments et la table internationale des masses atomiques sont ceux de la Société Chimique de France.

Le chapitre des réactifs, solutions étalons et solutions tampons comprend 105 pages, on y trouve les caractères et les spécifications des réactifs ainsi que la composition des solutions étalons et des solutions tampons dont il est fait mention dans la Pharmacopée. Cependant, certains réactifs particuliers sont décrits dans le chapitre correspondant: réactifs utilisés en œnologie, réactifs spéciaux pour la recherche de l'arsenic, réactifs utilisés en électrophorèse et en chromatographie...

Dans la rubrique « Mesure des médicaments en volume » des indications sont données sur la contenance approximative des cuillerées et des verrées en divers liquides (eau, sirop et huile). On y trouve également le nombre approximatif de gouttes au gramme d'un certain nombre de médicaments liquides. Ces renseignements sont utiles au pharmacien en raison de l'utilisation courante de ces mesures dans les prescriptions médicales.

CHAPITRE III

DISPOSITIONS NOUVELLES A PARTIR DE LA 9e ÉDITION

Nous nous arrêterons plus longuement sur le 3e paragraphe de l'article R 5001, qui a une importance capitale, car il précise pour la première fois en France, qu'à partir de la 9e édition, *la Pharmacopée sera constituée uniquement par la dernière édition*, et que, dès l'entrée en vigueur d'une nouvelle édition, les éditions antérieures cesseront d'avoir valeur réglementaire.

Le texte antérieur indiquait:

« *Tous les médicaments inscrits aux éditions successives de la Pharmacopée française sont de vente légale, à l'exception de ceux auxquels le caractère officinal aurait été retiré par un arrêté du Ministre de la Santé Publique et de la Population, sur proposition de la Commission Permanente de la Pharmacopée, visée à l'article R* 5002 *ci dessous.* »

La première phrase de cet alinéa indiquait que, sont de vente légale en France tous les médicaments inscrits aux éditions successives, s'ils n'ont pas été nommément supprimés.

Cette disposition prend son origine dans la législation sur les remèdes secrets, et notamment dans le décret du 3 mai 1850 dont l'article 1er précise les conditions dans lesquelles les médicaments nouveaux qui n'ont pas encore été inscrits au Codex pharmaceutique peuvent être vendus.

« Le Président de la République... considérant que, dans l'état actuel de la législation et de la jurisprudence, tout remède non formulé au Codex pharmaceutique, ou dont la recette n'a pas été publiée par le Gouvernement, est considéré comme remède secret; considérant qu'aux termes de la loi du 21 Germinal An XI, toute vente de remèdes secrets est prohibée, considérant qu'il importe à la thérapeutique de faciliter l'usage des remèdes nouveaux, dont l'utilité aurait été régulièrement reconnue, décrète:

ARTICLE PREMIER. — Les remèdes qui auront été reconnus nouveaux et utiles par l'Académie nationale de médecine, et dont les formules approuvées par le Ministre de l'Agriculture et du Commerce, conformément à l'avis de cette compagnie savante,

auront été publiées dans son bulletin, avec l'assentiment des inventeurs ou possesseurs, cesseront d'être considérés comme remèdes secrets. Ils pourront être en conséquence vendus librement par les pharmaciens, en attendant que la recette en soit insérée dans une nouvelle édition du Codex » (1).

A la suite de plusieurs décisions jurisprudentielles, la Commission qui a préparé le Codex 1908 avait été amenée à considérer comme officinales toutes les substances ou préparations inscrites dans un quelconque Codex. On peut en effet lire dans la Préface de cette édition:

« La Commission générale, d'accord avec la jurisprudence nouvelle a décidé: que le Codex devait être considéré comme constitué par l'ensemble de toutes ses éditions; qu'il suffisait, en conséquence, qu'un médicament ait été inscrit dans l'une quelconque des éditions du formulaire légal, pour qu'il conservât une existence légale, sa formule ayant été publiée. »

Cette décision, non rapportée, entraînait de curieuses et parfois amusantes conséquences. Sont toujours officinaux en France: les cloportes, le glaïeul, le bœuf, la bougie, les huîtres communes, la corne de cerf calcinée, ainsi que le bouillon d'écrevisse, de limaçon ou de vipère. Le vieil électuaire de Thériaque avec ses 58 constituants et l'onguent de la Mère Thècle sont également encore officinaux!...

Tout cela paraît d'autant plus extraordinaire que le même alinéa de l'article indique le moyen de supprimer les monographies inutiles ou dangereuses. Il suffit, en effet, d'un simple arrêté ministériel! Or, il ne semble y avoir que deux cas de suppression de produits de la Pharmacopée et ces suppressions n'ont pas fait l'objet d'un arrêté ministériel.

Le premier cas concerne l'*apiol cristallisé* qui a été introduit dans la Pharmacopée française par le Codex de 1908 et a été supprimé de cette édition par le Supplément de 1920. Cependant, l'apiol a été réinscrit dans l'édition de 1937 mais sous le nom d'apiol officinal qui est un extrait alcoolique purifié de *Petroselinum sativum.*

La cause de la suppression de l'apiol cristallisé semble venir du fait que son prix élevé conduisait à des falsifications du produit par des phosphates de crésyl et notamment du phosphate d'orthocrésyl. Ces falsifications causèrent des accidents graves, en particulier aux Pays-Bas, en Allemagne et en Yougoslavie. Les autorités sanitaires de ces pays prirent des mesures pour réglementer et même interdire la vente des préparations à base d'apiol. De telles mesures ne semblent pas avoir été prises en France puisqu'une lettre ministérielle, en date du 15 mai 1950, précise que l'apiol officinal n'est pas supprimé de la Pharmacopée et qu'il peut être délivré sans ordonnance.

Un correspondant demandait s'il était exact que l'apiol devait être remplacé par l'essence de persil, et dans quelles conditions l'apiol pouvait être prescrit et délivré.

---

(1) DUVERGIER, Lois, 50, 1850, p. 510.

Le Ministère a répondu dans les termes suivants:

« La Commission Permanente du Codex a décidé d'inscrire dans la 7e édition, actuellement en cours d'impression, l'essence de persil.

« L'apiol officinal figurant à l'édition 1937 de la Pharmacopée française et correspondant à un extrait purifié de persil demeure officinal, son emploi est par conséquent toujours autorisé, seul a été supprimé de la Pharmacopée française l'apiol cristallisé.

« L'apiol et l'essence de persil ne figurent ni dans le tableau des Substances vénéneuses, ni parmi les drogues susceptibles de provoquer l'avortement, publiées par l'arrêté du 5 février 1946. En conséquence, ces médicaments peuvent être librement prescrits et peuvent même être délivrés au public sans ordonnance. »

Le second cas concerne le *chanvre indien et ses préparations*. L'interdiction, prise par décret, sur recommandation de la Commission internationale des Stupéfiants, figure à l'article R 5166 du Code de la Santé Publique.

Ici non plus, il ne s'agit pas d'une décision de la Commission Permanente de la Pharmacopée, mais d'une suppression « par contrecoup », puisque l'interdiction du produit par décret entraînait l'obligation de le retirer de la Pharmacopée.

Pour en revenir au 3e alinéa de l'article R 5001, il convenait donc d'écarter du marché des médicaments toutes les substances ou préparations extravagantes qui figurent toujours à la Pharmacopée française comme officinales. Le nouveau texte permettra de retirer le caractère officinal à certains remèdes désuets, hérités des siècles passés et que certains ont tenté de présenter au visa des spécialités pour éviter toute expertise clinique ou pharmacologique sous le couvert de leur inscription dans un Codex, même très ancien. Avec le Marché Commun et l'ouverture totale du marché des médicaments, les services ministériels risquaient de se trouver en position difficile, alors que les autres pays du Traité de Rome n'auraient pas eu à subir de pareils inconvénients. Ce risque a donc été supprimé et notre règlement aligné sur celui des autres pays européens. Le fait de décider que la Pharmacopée ne sera plus constituée que par la dernière édition aboutit à une modification de la *définition* de la Pharmacopée, mais non pas à une modification de l'ouvrage lui-même.

En conséquence, la Commission Permanente de la Pharmacopée doit revoir l'ensemble des éditions, afin de pouvoir établir et proposer à la sanction du Ministre chargé de la Santé publique les listes de monographies à supprimer, à modifier ou à réintroduire sans modification dans la 9e édition, cela afin justement de tenir compte de la nouvelle définition de la Pharmacopée. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle l'application de cette disposition avait été reportée à la 9e édition, la préparation de la 8e édition ayant constamment tenu compte du fait qu'une monographie, même non reprise, restait inscrite à la Pharmacopée.

Sur le plan pratique, cette disposition entraîne pour la Commission la nécessité, avant d'établir ces listes, de faire procéder à de vastes enquêtes afin de connaître la consommation actuelle et l'intérêt d'un certain nombre de produits ayant fait l'objet de monographie dans une édition quelconque de la Pharmacopée.

Un autre point de vue récemment soulevé au cours d'une réunion du Conseil de la Commission Permanente consisterait à reprendre en début ou en fin d'ouvrage la liste des produits supprimés, comprenant tous les produits des éditions précédentes qui ne doivent plus être considérés comme officinaux, avec la possibilité de supprimer en bloc les éditions les plus anciennes. Toutes les monographies qui ne figureraient pas sur cette liste resteraient officinales. Cette dernière décision obligerait cependant, si elle était adoptée, à modifier après avis du Conseil d'Etat les termes du décret du 6 août 1963 qui annule dès la parution de la 9e édition toutes les éditions antérieures.

Il faut d'ailleurs aussi penser qu'actuellement une très grande majorité de pharmaciens ne possède pas l'ensemble des éditions de la Pharmacopée. Il serait donc, à notre avis, beaucoup plus raisonnable de s'en tenir à un seul ouvrage obligatoire et répondant le mieux possible aux exigences actuelles de la profession pharmaceutique toute entière.

Pour que la 9e édition ne constitue pas un ouvrage trop volumineux, dont le nombre de monographies anciennes serait de loin supérieur à celui des nouvelles, la Commission envisage la possibilité d'établir simplement la liste des produits qui restent encore officinaux. Ceci, bien sûr, ne pouvant concerner que les monographies dont les textes n'auront pas à être révisés. Cela permettrait également de conserver dans le monopole du pharmacien certaines plantes actives qui sont actuellement vendues sans contrôle sur les marchés: c'est le cas du *Tamus communis*, inscrit à la Pharmacopée de 1818 et qui, employé comme révulsif, occasionne des accidents. La loi, article L 512, du Code de la Santé Publique, réservant aux pharmaciens la vente au détail des plantes médicinales inscrites au Codex (sous réserve des dérogations prévues pour les herboristes, et des plantes servant à la composition des boissons hygiéniques dont la vente est libre depuis la loi du 21 juin 1941), pour pouvoir garder dans le monopole certaines drogues encore utilisées, il faut les inscrire dans la 9e édition.

Nous ne pouvons passer sous silence le cinquième alinéa de l'article R 5001 qui comporte une disposition intéressante concernant l'importance des conséquences de la dénomination attribuée dans la Pharmacopée à une substance.

« *Toute substance présentée sous une dénomination scientifique ou commune de la Pharmacopée en vigueur doit répondre aux spécifications de celle-ci.* »

A propos de la Phytopharmacie nous avons vu une des interprétations de l'application de cet article. Une autre, et certes la plus importante conséquence de ce texte est que, tout fabricant qui désigne ou étiquette, en vue de son débit pharmaceutique, une substance sous le nom scientifique ou commun inscrit à la Pharmacopée, garantit de ce fait la conformité de son produit avec les spécifications de la Pharmacopée. Il engage donc ainsi sa responsabilité pénale.

Cependant cette disposition ne peut pas être généralisée à des substances décrites à la Pharmacopée mais utilisées pour un usage non médical. C'est le cas du thé, des huiles, de certaines plantes servant à la composition de boissons hygièniques, du talc, du coton.

La dernière phrase de l'article R 5001-1 précise et complète le texte indiqué ci-dessus:

« *Les substances figurant sous une même appellation dans plusieurs éditions de la Pharmacopée doivent être conformes à la dernière d'entre elles.* »

Cette disposition, en vigueur jusqu'à la 9° édition, souligne bien que lorsqu'un produit se trouve successivement dans plusieurs éditions, les spécifications seules imposées sont celles de la dernière dans laquelle il figure. Cette obligation est destinée à faire obstacle à des procédés commerciaux délictueux mais qu'il était impossible de sanctionner jusqu'en avril 1943, date de l'insertion de cette disposition dans le Code de la Santé Publique.

Nous donnerons comme exemple le cas du sulfate basique de quinine que l'on trouvait encore à cette époque dans de nombreuses pharmacies avec l'indication « Codex 1884 », c'est-à-dire renfermant 7 molécules d'eau, alors que depuis l'édition de 1937 le sulfate de quinine officinal est celui à 2 molécules d'eau.

CHAPITRE IV

LA COMMISSION PERMANENTE DE LA PHARMACOPÉE

Cette Commission est instituée réglementairement par l'article R 5002 du Code de la Santé Publique qui dispose:

Article R 5002. — *Une commission permanente de la Pharmacopée française est chargée de préparer, sous l'autorité du Ministre de la Santé Publique et de la Population, la rédaction de la Pharmacopée.*

Cette commission se compose de trente-sept membres:

Le doyen de la Faculté de pharmacie de Paris, Président;

Un doyen de Faculté de médecine, désigné par le Ministre de la Santé Publique et de la Population, vice-président;

Un doyen de Faculté de pharmacie, désigné par le Ministre de la Santé Publique et de la Population, vice-président;

Le chef du Service central de la Pharmacie, secrétaire général;

Un professeur de Faculté de pharmacie de Paris, désigné par le Ministre de la Santé Publique et de la Population, secrétaire technique;

Le directeur général du Laboratoire national de la Santé Publique, secrétaire technique adjoint;

Le pharmacien inspecteur de la Santé, chargé des questions de Pharmacopée et de Formulaire au Service central de la Pharmacie, secrétaire technique adjoint;

Trente membres nommés par le Ministre de la Santé Publique et de la Population, dont quinze pharmaciens ou techniciens et quinze professeurs de l'enseignement supérieur, ces derniers désignés sur présentation du Ministre de l'Education nationale.

La commission est renouvelable tous les trois ans. Elle ne peut valablement délibérer que si douze au moins de ses membres sont présents.

Elle élabore un règlement intérieur prévoyant notamment la constitution de commissions de travail et d'un conseil restreint.

Le Ministre de la Santé Publique et de la Population nomme, d'autre part, pour une durée maximum de trois ans, des membres correspondants qui peuvent êtres appelés à participer aux travaux et aux séances des commissions de travail.

En août 1958, la question suivante fut posée, par un parlementaire, au Ministre de la Santé Publique:

« Pourquoi l'élaboration du Codex n'est-elle pas confiée, comme avant la guerre, au laboratoire de contrôle rattaché à son département. »

Voici, presque intégralement, la réponse ministérielle publiée au Journal officiel; elle apporte une information importante sur les principes de fonctionnement de cette Commission:

« Contrairement à ce qui est exposé dans la question, le mode d'élaboration du Codex a toujours été le même, du moins dans ses grandes lignes: un Ministre responsable a toujours sanctionné les travaux d'une Commission technique, s'appuyant elle-même pour les recherches analytiques à mener, sur un ou plusieurs laboratoires officiels.

« La première Commission de la Pharmacopée, nommée en application de la loi du 11 avril 1803, a préparé le premier Codex, celui de 1818. La Commission qui a préparé le Codex de 1866 a été nommée par arrêté le 12 septembre 1861; celle du Codex de 1884, par arrêtés des 17 février 1880 et 11 février 1881; celle du Supplément 1895, par arrêté du 15 novembre 1892; celle du Codex 1908, par arrêtés des 24 février 1897, 30 avril et 31 mai 1900, 31 janvier et 30 octobre 1902. Par un arrêté du 4 novembre 1918, confirmé et complété par un décret du 17 avril 1943, la Commission du Codex est devenue permanente; un grand nombre d'arrêtés, jusqu'en 1936, en fixeront ou en modifieront la composition jusqu'à la parution du Codex 1937.

« Les derniers arrêtés nommant les membres de la Commission Permanente ont paru en 1957 et 1958. Ce sont les membres de cette haute assemblée qui doivent préparer le prochain Codex.

« En ce qui concerne les laboratoires chargés des contrôles demandés par les Commissions de la Pharmacopée, un arrêté du 22 mai 1922, du Ministre de l'Instruction publique, avait désigné le Laboratoire national de Contrôle des Médicaments comme laboratoire officiel de la Commission Permanente du Codex. Ce laboratoire a été refondu dans le Laboratoire national de la Santé Publique; mais, dès 1943, la Commission a dû faire appel à de nombreux autres laboratoires officiels spécialisés (laboratoires des Facultés, de l'Armée, de l'Assistance Publique, etc.). Certains laboratoires privés ont également donné une contribution à des études nouvelles relatives à des médicaments mis au point par l'industrie pharmaceutique française.

« Aussi ne semble-t-il pas opportun de modifier ce schéma. »

La Commission de la Pharmacopée n'est pas de création récente, c'est un organisme traditionnel.

Jusqu'en 1918 une Commission spéciale était constituée chaque fois que la préparation d'un nouveau Codex ou d'un Supplément était jugée nécessaire. C'est l'arrêté du 4 novembre 1918 qui institue, pour la première fois, une Commission dont les travaux doivent êtres continus;

cette Commission porte alors le nom de « Commission spéciale et permanente », et c'est elle qui a préparé les Suppléments de 1920 et de 1926 au Codex 1908, ainsi que l'édition de 1937.

En application de la loi sur la pharmacie, promulguée en septembre 1941, le décret du 17 avril 1943 a reconstitué la Commission de la Pharmacopée sur de nouvelles bases. La nécessité de mises à jour rapides et renouvelées, ainsi que l'augmentation sans cesse croissante du nombre de médicaments nouveaux introduits dans la thérapeutique, ont imposé, dès cette date, l'obligation de rendre cette Commission définitivement « permanente ».

I. — Composition de la Commission.

La composition de la Commission est détaillée dans l'article R 5002. Les sept personnalités indiquées au début et qui sont membres de droit constituent le Conseil de la Commission; celui-ci a une délégation permanente pour toutes les décisions à prendre dans l'intervalle des séances de la Commission.

Le Conseil est actuellement constitué par les personnalités suivantes:

Président ..... *M. le Doyen* MALANGEAU, *Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris.*

Vice-Présidents ..... *M. le Doyen* BROUET, *Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.*
M. le Doyen GIROUX, *Doyen de la Faculté de Pharmacie de Montpellier.*

Secrétaire général ..... *M.* NARGEOLET, *Chef du Service Central de la Pharmacie et des Médicaments au Ministère des Affaires Sociales.*

Secrétaire technique ..... *M. le Professeur* JANOT, *Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.*

Secrétaires techniques adjoints *M.* COULON, *Directeur général du Laboratoire National de la Santé Publique.*
M. LALANNE, *Chef du Bureau Pharmacopée, Recherche appliquée et Formulaire.*

Les membres titulaires ont deux origines:

— quinze sont nommés par le Ministre des Affaires Sociales, sur présentation du Ministre de l'Education Nationale, qui désigne quinze professeurs en exercice choisis parmi le personnel enseignant;

— quinze sont nommés directement par le Ministre des Affaires Sociales; ce sont des techniciens et non plus nécessairement des professeurs.

Cependant, en raison de l'ampleur et de la variété des travaux entrepris pour l'élaboration d'une Pharmacopée, il n'est pas possible de confier à ces seules trente-sept personnalités la totalité des monographies, chapitres ou rubriques à réviser ou à rédiger, et il est nécessaire de faire appel à des spécialistes: ce sont les membres correspondants. Leur nombre n'est pas limité et ils sont nommés, par arrêté, comme les membres titulaires, pour une période de trois ans. Le dernier arrêté de renouvellement de la Commission date du 15 février 1967. Il comporte 147 membres correspondants. Par arrêtés du 26 avril 1968 et du 29 juillet 1968, 21 nouveaux membres correspondants ont été nommés pour une période expirant le 15 février 1970, date à laquelle la Commission devra être à nouveau entièrement renouvelée.

II. — Fonctionnement de la Commission - Le règlement intérieur.

Une assemblée aussi lourde que la Commission Permanente ne peut pas tenir de nombreuses réunions. En fait, elle se réunit assez rarement. Depuis 1961, la Commission n'a tenu que quatre séances: le 9 mai 1963, le 24 juin 1964, le 27 avril 1967 et le 16 mai 1968; ces séances portent le nom d'Assemblées plénières. Avec l'adoption de la nouvelle méthode d'élaboration de la Pharmacopée dont nous parlerons plus loin, et en raison des contrats de recherche qu'elle aura à attribuer, il semble que la Commission se réunira maintenant plus souvent.

Les règles de fonctionnement sont données par le Règlement intérieur prévu au 5e alinéa de l'article R 5001 et qui a été adopté en Assemblée plénière le 24 juin 1964. Le texte intégral de ce Règlement est repris en Annexe II à cette thèse. Le dernier article, concernant les modalités d'attribution des contrats de recherche a été ajouté à la suite de son adoption par la Commission, le 27 avril 1967.

III. — Pouvoirs de la Commission.

En ce qui concerne les pouvoirs dont dispose cette Commission il faut souligner qu'il s'agit d'une « Commission technique consultative » qui travaille « sous l'autorité du Ministre ». Elle formule des propositions que le Ministre n'est pas obligé de suivre. En fait, il les approuve et les suit pratiquement toujours. Lorsqu'un texte ayant obtenu un avis favorable de la Commission se révèle, pour une raison quelconque, comme pouvant présenter des inconvénients, il est renvoyé à la Sous-commission compétente pour y être à nouveau examiné et remanié avant d'être définitivement adopté. Lors de l'élaboration de la 8e édition, le cas ne s'est présenté qu'une seule fois.

Pour assurer l'énorme travail que représente la préparation d'une nouvelle édition de la Pharmacopée, la Commission Permanente constitue, ainsi qu'il est prévu au Règlement intérieur, des commissions de travail ou sous-commissions, dont elle désigne les membres.

Les propositions des commissions de travail doivent être obligatoirement sanctionnées par un vote de la Commission Permanente. Cependant, cette procédure s'est rapidement avérée peu pratique pour deux commissions de travail, celle du Recueil des Médicaments Nouveaux et celle de Nomenclature.

La Commission du Recueil des Médicaments Nouveaux, créée en 1953, étudie les monographies nouvelles qui, après adoption, sont publiées à la rubrique Pro Pharmacopea des Annales pharmaceutiques françaises. Ces publications n'ont de valeur que si leur diffusion intervient rapidement après leur adoption; or, si la Commission Permanente attend plusieurs années pour se réunir, le médicament n'est plus nouveau et il peut même être déjà tombé en désuétude. Aussi a-t-il été décidé que la Commission du Recueil des Médicaments Nouveaux pourrait publier les monographies qu'elle adopte à Pro Pharmacopea sans en référer à la Commission Permanente. Remarquons cependant, que les monographies ainsi publiées aux Annales n'ont qu'un caractère indicatif et non officiel. Elles sont, pour ainsi dire, soumises à une enquête publique et repassent obligatoirement devant les commissions de travail compétentes où sont alors examinées toutes les critiques et remarques reçues par le Secrétariat à leur sujet. Elles ne sont adoptées définitivement, pour la Pharmacopée, qu'après le vote de la Commission Permanente. Il faut d'ailleurs noter que certaines monographies Pro-Pharmacopea, pour diverses raisons, ne sont pas reprises dans la Pharmacopée. Tel est le cas de médicaments trop complexes et dont l'inscription à la Pharmacopée ne présente pas un intérêt primordial: Coenzyme A, Polyvidone injectable, ac. linoléïque et linoléate d'éthyle...

C'est aussi le cas de certains médicaments sous brevet et pour lesquels le fabricant unique ne tient pas à l'inscription à la Pharmacopée le produit n'existant pas en vrac sur le marché, tels l'alimémazine, le citrate de diéthylcarbamazine, le maléate de lévomépromazine, le maléate de mépyramine, dont les monographies, bien que publiées à Pro Pharmacopea en 1961 et 1962, n'ont pas été reprises dans l'édition de 1965.

La question de l'inscription à la Pharmacopée de produits sous brevet a d'ailleurs été longuement étudiée sur le plan national et sur le plan européen. Nous en reparlerons plus loin.

La Commission de travail de Nomenclature, en raison de la nécessité de publier les dénominations communes rapidement, a reçu également le pouvoir de faire paraître au Journal officiel les dénominations qu'elle adopte. Cependant, les décisions prises doivent quand même être sanctionnées par un vote de la Commission Permanente, même après publication au Journal officiel des dénominations communes adoptées.

La Commission Permanente de la Pharmacopée a constitué actuellement quinze commissions de travail.

1 — Recueil des Médicaments Nouveaux, présidée par M. PENAU.
2 — Nomenclature, présidée par le Pharmacien Général KERNY.
3 — Pharmacie galénique, présidée par M. le Doyen GIROUX.
4 — Pharmacie chimique, présidée par M. le Professeur PAUL.
5 — Matière médicale, présidée par M. le Professeur PARIS.
6 — Produits biologiques, présidée par M. le Professeur COURTOIS.
7 — Pansements et Ligatures, présidée par M. BERNIER.
8 — Sérums et Vaccins, présidée par M. le Professeur SOHIER.
9 — Médicaments vétérinaires, présidée par M. le Professeur VUILLAUME.
10 — Posologie, présidée par M. le Professeur HAZARD.
11 — Méthodes générales d'Essais et d'Analyses, présidée par M. le Professeur DOMANGE.
12 — Phytopharmacie, présidée par M. le Professeur TRUHAUT.
13 — Pharmacie physique, présidée par M. le Professeur GUILLOT.
14 — Oenologie, présidée par M. le Professeur JAULMES.
15 — Pharmacopée Europeenne, présidée par M. le Doyen MALANGEAU.

Cette dernière commission comprend les Présidents des commissions de travail et les experts français à Strasbourg. Elle a été récemment constituée pour assurer les liaisons indispensables entre les commissions de travail et la Commission Européenne de Pharmacopée.

On peut constater que chacune des grandes disciplines pharmaceutiques est représentée par ces commissions spécialisées. Mais cela ne suffit pas. Des problèmes difficiles ou particuliers se posent parfois au sein des commissions, problèmes qu'il faut traiter à part avec des spécialistes, des fabricants et des utilisateurs. La commission de travail crée alors des sections de travail pour étudier ces difficultés et les résoudre. Voici la liste des principales sections constituées lors de l'étude des monographies pour la 8e édition:

Pour la Pharmacie galénique:

— Colorants.
— Conservateurs.
— Dérivés du pétrole: Vaseline, Huiles de vaseline, Paraffine (textes préparés par le Bureau de normalisation du pétrole).
— Gélatine.
— Eau potable, Eau purifiée, Eau distillée et Eau pour préparations injectables.
— Excipients pour pommades.
— Excipients pour suppositoires.
— Conditionnement: verres à flacons, verres à ampoules.
— Conditionnement en matière plastique.
— Médicaments homéopathiques.

Pour la Pharmacie chimique:

— Sels de bismuth.
— Antibiotiques.

Pour les produits d'origine biologique:

— Cyanocobalamine.
— Dosage de l'héparine.
— Dosage de l'ocytocine.
— Titrage biologique des antibiotiques.

Pour les sérums et Vaccins:

— Tuberculines.
— Allergènes.

Pour les Méthodes générales d'Essais et d'Analyses:

— Essai de stérilité.
— Titrage biologique des cardiotoniques digitaliques.
— Calcul statistique.

Nous n'entrerons pas dans le détail du cheminement des monographies depuis l'établissement du projet par le rapporteur, à partir de son expérience du produit, mais aussi en tenant compte des diverses remarques, critiques, propositions relatives à ce produit qui sont rassemblées au Secrétariat de la Commission Permanente et qui lui sont transmises, jusqu'à l'insertion de la monographie dans la Pharmacopée. Nous soulignerons cependant deux points essentiels, dont l'importance est apparue à tous les membres des Commissions au cours de la préparation de la 8e édition, et plus récemment au cours des travaux relatifs à l'établissement de la Pharmacopée Européenne.

— L'élaboration d'une Pharmacopée doit comporter, avant toute autre entreprise, la mise au point, la rédaction et la diffusion d'un guide de rédaction, très complet, destiné à aider les rédacteurs et les correcteurs des monographies et à assurer une uniformité de style et de présentation dans un ouvrage réglementaire.

— Le chapitre des Méthodes générales d'Essais et d'Analyses doit être terminé avant d'entreprendre l'étude des monographies. Cela permet aux rédacteurs de se référer, chaque fois que cela est possible, aux méthodes qui y sont décrites et surtout d'y adapter leurs propositions avec un recul suffisant lorsqu'ils présenteront leurs textes devant les commissions compétentes.

L'observation de ces deux principes évite bien des tâtonnements et une perte de temps considérable à tous les membres des Commissions de travail et facilite grandement la tâche du Secrétariat.

IV. — Les critères de choix d'inscription des monographies.

Pour terminer ce chapitre, nous étudierons le problème des critères de choix pour l'inscription des médicaments à la pharmacopée, problème d'actualité qui, en raison de son incidence sur le marché des médicaments, a été soulevé à plusieurs reprises à Strasbourg, lors des réunions de la Commission Européenne de Pharmacopée.

La Commission française, jusqu'à cette dernière édition, retenait les critères suivants:

a) *L'intérêt thérapeutique*, qui est le premier et le plus important. Dans certains cas, il s'oppose au critère d'usage, par le fait que certains produits peu utilisés sont cependant maintenus, parce qu'irremplaçables. Tel est le cas de certains sérums ou vaccins comme le vaccin antipesteux; ou de certaines substances à action spécifique comme la lobéline, excitant respiratoire utilisé dans les syncopes anesthésiques ou l'asphyxie du nouveau-né, la nalorphine, employée comme antidote des opiacées; le B.A.L., antidote du mercure. Ce dernier produit, très peu employé, figure néamoins dans la pharmacie de tous les hôpitaux. En sens inverse, des produits, même récents, sont écartés parce que leur valeur thérapeutique ne s'est pas imposée: c'est le cas du gentisate de sodium, inscrit au Supplément 1954 du Codex 1949 et non repris dans la 8e édition.

b) *L'usage*. Un produit très utilisé doit figurer à la Pharmacopée — où son inscription est une sorte de consécration, car de toute façon les produits qui n'ont pas fait leurs preuves ne sont pas inscrits — *a contrario*, sont écartés les produits tombés en désuétude.

c) *L'emploi dans une préparation maintenue à la Pharmacopée*. Ainsi en est-il de la muscade qui entre dans la préparation, encore très répandue, qu'est l'alcoolat de Mélisse composé, seul alcoolat maintenu dans l'édition actuelle.

Récemment, à la suite d'une question posée par le Secrétaire technique de la Commission Européenne de Pharmacopée, le Conseil de la Commission nationale a étudié les critères de choix d'inscription des monographies en France.

Certains membres du Conseil ont alors estimé que la Pharmacopée étant de référence légale, tout médicament exploité en France devait pouvoir y être inscrit. Cela permettrait d'assurer sur une même base le contrôle de tous les produits en provenance de l'étranger. Pour eux, le meilleur critère d'inscription devait être le nombre de doses délivrées.

Cependant, la position des industriels en général était la suivante: il ne faut inscrire à la Pharmacopée que les médicaments qui peuvent être livrés en vrac sur le marché pharmaceutique et pour lesquels il existe plusieurs fabricants.

Le Secrétaire technique de la Commission française a alors rappelé que le produit pharmaceutique préparé par une seule société peut être actuellement protégé par un brevet du médicament; son inscription à la Pharmacopée n'est donc pas nécessaire, à moins que le fabricant lui-même ne la demande pour se protéger contre l'arrivée sur le marché national de substances en vrac, d'origine douteuse et de qualité inférieure et cela dans l'intérêt même de la santé publique, objectif primordial de la Pharmacopée.

Certes, la protection du brevet dure 20 ans, mais cela ne signifie pas grand chose au point de vue protection de l'invention, le brevet n'existant pas en Italie, en U.R.S.S., en Bulgarie... Lorsque le produit est exploité sous forme de spécialité par un seul fabricant, son inscription à la Pharmacopée risquerait de le faire entrer dans le domaine public, car elle est susceptible de provoquer de la part des collectivités, notamment des services hospitaliers, des commandes sous la forme vrac et de restreindre le volume de vente de la spécialité.

Au contraire, si le produit est vendu en vrac, il vaut mieux l'inscrire à la Pharmacopée pour éviter l'entrée en France de produits de mauvaise qualité et cela d'autant plus que la responsabilité du pharmacien détaillant est engagée lors de sa délivrance ou de son utilisation dans une préparation réalisée à l'officine ou à l'hôpital.

Cette importante question de l'inclusion, dans les Pharmacopées, de monographies concernant les médicaments sous brevet a été soulevée à la Commission Européenne de Pharmacopée par diverses délégations au cours de la 10e session, tenue à Strasbourg les 18-19 et 20 juillet 1967. Le compte rendu de cette séance indique (1):

> Cette question est très complexe en raison de considérations déontologiques et juridiques qui dépassent la compétence de la Commission. Ce problème sera difficile à résoudre en l'absence, en Europe, d'une législation commune sur les brevets. Le Président pense qu'au lieu de prendre position sur un principe, il serait préférable de considérer chaque monographie séparément et toute difficulté qui se poserait alors, concernant les brevets, pourrait être prise en considération avant de décider de l'inclusion de la monographie dans la Pharmacopée Européenne.

A la suite de cette réunion, une note concernant l'inclusion dans la Pharmacopée Européenne de produits sous brevet a été établie. Ce texte, dans lequel sont longuement développés les arguments pour ou contre l'inclusion des produits brevetés à la Pharmacopée Européenne, est repris en Annexe III de cet ouvrage.

La position de la délégation française, telle qu'on la trouve énoncée dans le compte rendu de la 11e session tenue à Strasbourg du 21 au 23 novembre 1967, est la suivante (2):

---

(1) Conseil de l'Europe - PA/PH (67) 5 du 12 octobre 1967.

(2) Conseil de l'Europe PA/PH (67) 7 du 20 février 1968.

La délégation française est d'accord avec la position des délégations suisse et allemande en ce qui concerne la non inscription des produits brevetés à la Pharmacopée Européenne. Cette position n'est pas nouvelle et se trouve explicitement indiquée dans une lettre (Réf. 466/0510/1718) adressée au Secrétaire technique par la délégation française, le 10 mai 1966, dont voici un extrait:

« ...Le Conseil de la Commission française a décidé, d'autre part, au cours de sa séance du 11 mars, de communiquer au Secrétariat de la Commission Européenne les critères qui président à l'inscription des produits de la Pharmacopée nationale (Point III - 4 - b). Ces critères sont les suivants:

1. — intérêt thérapeutique,
2. — importance de l'usage par les praticiens,
3. — emploi dans une préparation maintenue à la Pharmacopée,
4. — nécessité que le produit existe en vrac sur le marché,
5. — nécessité que le produit soit préparé par plusieurs industriels, à moins que le fabricant unique ne demande l'inscription pour protéger la qualité de la substance contre certaines concurrences étrangères. »

Les éléments ci-dessus exposés indiquent obligatoirement que les produits sous brevet, et donc fabriqués par un seul industriel, ne peuvent (sauf cas indiqué en 4) figurer, de l'avis de la délégation française, à la Pharmacopée Européenne. Mais ces produits sont tous pourvus d'autorisation de mise sur le marché selon les lois en vigueur dans tous nos pays, ce qui en garantit la qualité. La délégation française déclare qu'elle n'aura plus d'intervention à faire sur ce sujet et considère la question comme close.

Il est permis de se demander si l'adoption du principe de la non-inscription de produits brevetés à la Pharmacopée n'aboutira pas, d'ici peu d'années, à enlever à l'ouvrage beaucoup de son intérêt et de sa valeur. En effet, une Pharmacopée moderne doit pouvoir comporter les médicaments nouveaux les plus importants et les plus utilisés et refléter dans une grande mesure l'actualité thérapeutique. Si l'on considère le vieillissement rapide des médicaments et la multiplication de plus en plus grande des médicaments brevetés, cela conduira sans doute dans quelques années à avoir dans l'arsenal thérapeutique effectif une majorité de produits sous brevet. Comme le brevet a une durée de 20 ans, si ces médicaments ne sont pas inscrits à la Pharmacopée, cette dernière présentera alors un intérêt bien limité. En outre, la non-inscription des produits brevetés entrave leur emploi pour des préparations magistrales, puisque la 3e recommandation commune des Ordres nationaux des médecins et des pharmaciens indique (Bulletin de l'Ordre nº 94, oct. 1963):

« Les seuls produits chimiques définis, ou produits d'origine végétale ou biologique (animale ou humaine) qui soient à la disposition du médecin prescripteur pour être inclus dans des formules magistrales, sont ceux qui figurent à la Pharmacopée française, ou exceptionnellement, à la nomenclature du tarif national pharmaceutique.

Cette mesure a été prise à la suite du développement de l'utilisation de spécialités dans des prescriptions magistrales. Le Conseil national de l'Ordre des médecins ainsi que celui de l'Ordre des pharmaciens se sont inquiétés d'une telle pratique et sans toucher à la liberté de prescription médicale, ont tenu a attirer l'attention des médecins sur les dangers que pouvaient présenter le mélange de plusieurs spécialités dans une même formule et, d'une manière générale, l'utilisation de spécialité dans une préparation magistrale.

Ajoutons que c'est précisément pour ne pas porter atteinte à la liberté de prescription du médecin que le législateur a prévu, dans la loi sur les brevets d'invention, que le brevet du médicament ne serait jamais opposable à la préparation magistrale réalisée à partir du médicament breveté (art. 30 de la loi nº 68-1 du 2 janvier 1968). Cette législation nouvelle, qui a supprimé le brevet spécial du médicament en le soumettant désormais au régime général des brevets, a maintenu cependant ces dispositions restrictives à l'égard des médicaments. Les Pouvoirs Publics estiment en effet que dans l'intérêt supérieur de la santé publique aucune contrainte de propriété industrielle ne doit gêner la prescription et l'emploi des médicaments nouveaux.

CHAPITRE V

PUBLICATION DE LA PHARMACOPÉE

La publication de la Pharmacopée ainsi que sa mise en application dont nous avons déjà parlé, font l'objet des dispositions de l'article R 5003 du Code de la Santé Publique.

Art. R 5003. — *Une nouvelle édition de la Pharmacopée est publiée dès que l'évolution des sciences et des techniques la rend nécessaire. Un arrêté du Ministre de la Santé Publique et de la Population fixe la date à partir de laquelle ses dispositions deviennent obligatoires.*

Dans l'intervalle entre deux éditions successives, des additions, suppressions ou modifications à la Pharmacopée peuvent être prononcées, après avis de la Commission Permanente, par arrêté du Ministre de la Santé Publique et de la Population publié au Journal officiel. Des suppléments peuvent en outre être préparés, publiés et rendus obligatoires dans les mêmes conditions que les éditions qu'ils complètent.

L'ancien texte de cet article prévoyait une nouvelle édition au moins tous les dix ans et un supplément au moins tous les trois ans. Ces délais, pour diverses raisons, n'étaient pratiquement jamais respectés. Il n'a donc pas semblé utile de maintenir les dispositions relatives à l'édition périodique de la Pharmacopée et de ses Suppléments, cette obligation n'existant d'ailleurs nulle part à l'étranger.

Dans le second alinéa de cet article, il est précisé la possibilité d'inscrire ou de supprimer des monographies par arrêté ministériel. L'origine de cette disposition remonte au décret du 30 mars 1922, qui avait institué ce que l'on a appelé « la publication permanente du Codex » par voie d'additions et de changements sous forme d'arrêtés ministériels publiés au Journal officiel, pris après avis de la Commission, et pouvant permettre ainsi une mise à jour rapide de l'édition. En fait, c'est le cas d'urgence prévu entre les éditions ou les suppléments successifs. La publication au Journal officiel équivaut à l'insertion dans la Pharmacopée jusqu'à publication d'une nouvelle édition.

L'obligation de se conformer aux termes de l'arrêté s'impose trois mois après la date de la publication au Journal officiel. C'est du moins ce qu'indique l'article 3 du décret du 30 mars 1922 qui ne semble pas avoir été abrogé. Ce point mérite cependant d'être précisé car on ne trouve pas cette disposition dans le Code de la Santé Publique.

A titre indicatif, on peut rappeler que 35 additifs à la 7e édition de 1949 et à son Supplément de 1954 ont été publiés au Journal officiel. Ces additifs comportent surtout des listes de dénominations communes, mais aussi des monographies: coton cardé écru, ouate de cellulose chirurgicale; des rubriques diverses: Récipients et accessoires; Produits utilisés en Oenologie; Substances pyrogènes; Essais de stérilité des préparations injectables... des tableaux de posologie, la liste des substances utilisées pour la conservation ainsi que celle des substances utilisées pour la coloration des médicaments.

CHAPITRE VI

POSSIBILITÉS DE DÉROGATIONS

Art. R 5004. — *En cas de difficulté dans la fabrication des produits définis à la Pharmacopée, le Ministre de la Santé Publique et de la Population pourra, par arrêté pris après avis de la Commission Permanente, accorder à titre provisoire des dérogations aux formules et aux caractéristiques imposées par la Pharmacopée.*

Cet article vise des cas exceptionnels: guerre, désastre national. Dans ces moments on ne peut exiger que les médicaments répondent toujours à toutes les spécifications imposées.

CHAPITRE VII

DÉTENTION DE LA PHARMACOPÉE

Art. R 5005. — *Tout pharmacien propriétaire ou gérant d'une officine visée à l'article L* 568 *ou d'une pharmacie visée à l'article L* 577 *du Code de la Santé Publique, tout médecin bénéficiaire de l'autorisation prévue à l'article L* 594, *tout établissement visé à l'article L* 596, *ainsi que toute personne physique ou morale autorisée à préparer des produits visés à l'article L* 513 *du même Code, est tenu de posséder un exemplaire de la Pharmacopée et de ses suppléments dès la date fixée par l'arrêté ministériel prévu à l'article R* 5003.

Ce texte impose l'obligation de détenir la Pharmacopée aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens des hôpitaux, hospices, asiles, cliniques, etc... possédant une pharmacie, aux médecins pro-pharmaciens, aux établissements de fabrication ou de vente en gros de médicaments et aussi, pour la première fois, aux fabricants de sérums, vaccins et allergènes, même non pharmaciens, mais titulaires d'une autorisation spéciale visée à l'article L 513 du Code de la Santé Publique.

Il est intéressant de rappeler qu'un arrêté, en date du 9 novembre 1935, stipulait dans son article 7, que les pharmaciens et les médecins autorisés à délivrer des médicaments sont tenus de se pourvoir de la nouvelle Pharmacopée dans un délai de 6 mois à partir de sa publication. L'interprétation donnée à cet article par un Arrêt du Conseil d'Etat du 26 décembre 1936 semble paradoxale. En effet, d'après cet Arrêt, « se pourvoir de la nouvelle Pharmacopée » n'implique pas l'obligation d'acheter le nouveau Codex, mais seulement l'obligation d'être muni d'un Codex mis au courant des nouvelles formules. Autrement dit, la détention de la dernière édition n'était pas imposée au pharmacien qui était libre de reporter sur un registre ou un ancien Codex, les additions et les modifications apportées par les éditions successives.

Depuis le décret du 17 avril 1943, le pharmacien est tenu « *de posséder la dernière édition de la Pharmacopée* » et l'Inspection de la Pharmacie assume la charge de s'assurer que les personnes visées à l'article R 5003 disposent effectivement de la dernière édition et de ses suppléments.

TROISIÈME PARTIE

ADAPTATION DE LA PHARMACOPÉE A L'ÉVOLUTION DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DE LA PROFESSION PHARMACEUTIQUE

Autrefois, la préparation et la distribution du médicament n'étaient pas dissociées, elles étaient faites à l'officine par le pharmacien. Dès la fin du siècle dernier on assiste à la naissance du médicament préparé à l'avance et en un grand nombre d'unités; si, au début, cette préparation gardait encore un caractère artisanal et était réalisée dans des laboratoires attenant à l'officine du pharmacien, elle a très vite évolué vers l'industrialisation qui s'est substituée progressivement au travail artisanal. Les laboratoires, avec la préparation en série se sont séparés de l'officine, qui reste néanmoins le lieu de distribution des médicaments.

Pour exposer clairement le problème et montrer les conséquences de la diversification de la profession, on ne peut mieux faire que de se reporter aux termes de la conférence prononcée aux Journées Pharmaceutiques de 1965 sur « La Pharmacopée 1965 et l'introduction de l'Homéopathie dans cette Pharmacopée » (1):

La modification des structures de la profession pharmaceutique au cours de ces dernières décades a eu pour conséquence fondamentale que, par un phénomène irréversible, la préparation du médicament s'est séparée de sa distribution et, qu'à partir de ce fait, d'ailleurs progressif, la profession s'est diversifiée en plusieurs branches dont les orientations et les intérêts sont aujourd'hui différents, sinon concurrents. L'unité qui subsiste n'est plus représentée que par deux éléments: le diplôme encore uniforme et la Pharmacopée nationale, lien et réalité communs à tous les pharmaciens.

Cette diversification, agissant dans des sens et pour des buts différents, se traduit sur l'ensemble de la profession, mais spécifiquement sur le médicament, par un affrontement de forces; une double pression considérable, et pour beaucoup antinomique, s'exerce à ce niveau: défense de la Santé publique, défense d'intérêts économiques.

Les conséquences pratiques de cette réalité ont été de toutes les plus considérables. Elles sont très bien mises en lumière dans le texte de présentation de la huitième édition de la Pharmacopée paru dans le Bulletin de l'Ordre de février 1965, sous la signature de M. Marcellin, Ministre de la Santé Publique:

« La Commission Permanente de la Pharmacopée, lorsqu'elle entreprit, il y a cinq ans, l'élaboration du nouvel ouvrage, avait à tenir compte de trois éléments: santé publique, valeur scientifique, fait économique.

« Du point de vue premier de la Santé Publique, il convenait de renforcer le critère essentiel de sécurité, par la mise à jour et le développement des essais analytiques, permettant d'assurer à tous les échelons, les contrôles nécessaires et suffisants des médicaments de base, et spécialement de quelque deux cents substances nouvelles.

« Du point de vue de la valeur scientifique, il devait être tenu compte de la transformation de la matière thérapeutique, pour retenir et introduire dans l'ouvrage, avec prudence, les acquisitions les plus récentes de la science et de la technique.

P. Lalanne — Actualités Homéopathiques n° 11 - 1967.

« Du point de vue économique, qui vient certes en dernier, mais n'en est pas pour autant négligeable, il était nécessaire de maintenir un harmonieux équilibre entre les deux éléments ci-dessus et les obligations concrètes qu'imposent les nécessités de rendement industriel et de spécifications concurrentielles sur le plan international.

« La Commission s'est acquittée, dans des conditions très difficiles, de la tâche qu'elle s'était ainsi fixée, avec une exceptionnelle conscience et d'incontestables résultats qui vont ainsi certainement permettre à la Pharmacopée française de reprendre la place prestigieuse qu'une longue interruption des travaux avait compromise.

« Il convient de souligner cependant que cet ouvrage constitue encore à nos yeux une œuvre de transition. Dans un proche avenir, c'est un ouvrage en deux parties qui serait nécessaire; en effet, la préparation du médicament, s'étant progressivement séparée de sa distribution, la profession s'est diversifiée en branches d'orientations différentes. Aussi est-il devenu indispensable de prévoir pour elles dès maintenant:

« — une partie pharmacopée qui se situerait sur le plan de la recherche appliquée; et qui conviendrait davantage à l'industrie pharmaceutique;

« — une partie formulaire national, dont l'élaboration va être reprise, qui recueillerait les formes galéniques courantes et celles correspondantes aux matières premières nouvelles décrites et analysées à la Pharmacopée.

« Je suis convaincu qu'il serait ainsi répondu aux vœux de la Pharmacie française. »

Sans vouloir trop anticiper il semble que l'on puisse dire dès à présent que la 9e édition ne sera plus un compromis entre les réalisations possibles dans l'industrie et à l'officine. La méthode qui consiste à sélectionner des techniques applicables par tous constitue ce que certains appellent la « maladie » de la Pharmacopée car, disent-ils, ni l'industrie ni l'officine n'y trouvent satisfaction. Il n'est pas possible d'exiger du pharmacien d'officine d'avoir le même équipement dispendieux qu'un laboratoire spécialisé.

A la suite de cette critique légitime, pour tenir compte d'une part des moyens effectifs et des réalisations de l'officine et, d'autre part, de l'évolution technique de l'industrie, on peut prévoir que la 9e édition de la Pharmacopée sera divisée en deux parties. L'une, plus particulièrement destinée à l'industrie, sera un Code de normes et de spécifications et comportera les monographies générales des formes pharmaceutiques. L'autre, destinée à l'officine, renfermera essentiellement des formules réalisables à l'officine ainsi que leur méthode de contrôle.

TITRE I

SITUATION ACTUELLE

La tendance moyenne, qui a prévalu lors de l'établissement de la 8e édition, et qui consistait à adopter des méthodes réalisables par tous, pharmaciens d'officine et d'industrie, n'a finalement donné entière satisfaction ni aux uns ni aux autres, si l'on en croit les critiques qui nous sont parvenues.

Pour les industriels, certaines méthodes décrites dans la Pharmacopée sont considérées comme périmées, dépassées et surtout ne répondent plus aux nécessités d'un rendement industriel. Ils souhaiteraient que des méthodes plus modernes et plus précises, telles que l'analyse en continu, les procédés de spectrophotométrie avec enregistrement, la chromatographie en phase gazeuze et même, dans un avenir peut-être plus lointain, la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de masse y trouvent leur place. Ils demandent, en outre, l'inscription de plusieurs méthodes parmi lesquelles l'industriel pourrait faire un choix selon l'équipement dont il dispose.

Par contre, les pharmaciens d'officine estiment actuellement que la Pharmacopée ne les concerne plus, puisqu'ils sont dans de nombreux cas, dans l'incapacité de réaliser les essais et dosages qui y sont prescrits.

CHAPITRE I

LA PHARMACOPÉE ET LA PHARMACIE D'OFFICINE

Dès la reprise des travaux des Commissions en vue de l'élaboration de la 8e édition, de nombreuses discussions se sont élevées au sujet de la destination de l'ouvrage et la conception qui devait en découler. Il s'agissait, en fait, de fixer avant d'entreprendre les travaux si les monographies étaient destinées principalement, sinon exclusivement, au pharmacien d'officine comme c'est encore le cas pour de nombreuses pharmacopées, notamment en Belgique, en Russie, en Allemagne et dans les pays nordiques ou au contraire réservées quasi-exclusivement aux industriels comme c'est le cas pour les Etats-Unis et l'Angleterre. En fait, comme il était à prévoir en raison de la désuétude dans laquelle est tombée la préparation magistrale en France, le second point de vue a fini par prévaloir.

M. VOLCKRINGER soulignait déjà cette tendance, qui n'a fait que s'accentuer depuis, dans son texte de présentation de la 7e édition, lorsqu'il disait aux Journées Pharmaceutiques d'octobre 1950 (1):

« Nous sommes loin, en 1950, des temps où le Codex pouvait se définir encore comme un Formulaire, un recueil de préparations pouvant être effectuées dans une officine

« La chimie a pris un développement considérable dont il fallait largement tenir compte et l'industrie pharmaceutique a profondément modifié les techniques mises en œuvre pour préparer les médicaments.

« La Pharmacie d'officine est demeurée l'une des préoccupations constantes de la Commission et le nouveau Codex a été conçu pour répondre au mieux à ses besoins au service du malade.

« Le pharmacien d'officine estimera cependant peut-être que ce gros ouvrage n'apporte que bien peu d'éléments utiles à son activité professionnelle et qu'il lui faut glaner parmi d'innombrables documents ceux dont il a besoin et dont la consultation rapide conditionnera la garantie du malade contre l'erreur, toujours possible hélas!

(1) J. VOLCKRINGER — Les nouveaux aspects professionnels de la Pharmacopée française en 1950.

« Il ne manquera pas de manifester son impatience, lorsqu'aux heures de fièvre que connaissent les pharmacies d'officine, il cherchera la dose maximum d'un médicament toxique prescrit sur ordonnance et qu'il tournera longuement les pages décrivant l'essai de la Digitale sur la Grenouille ou le contrôle de l'Insuline sur le Lapin. A cette heure, les radio-isotopes seront pour lui de peu d'intérêt et la description du squelette tétracyclique à 17 atomes de carbone nucléaire de la désoxycorticostérone lui fera peut-être maudire la science des organiciens. ».

La principale critique que formulent les pharmaciens d'officine et qui confirme une opinion généralement répandue est que la Pharmacopée ne présente plus, pour eux, à l'heure actuelle, qu'un intérêt limité. Ils estiment que cet ouvrage est devenu un recueil aride de monographies trop scientifiques, dont la partie « Essai », de réalisation impossible à l'échelon professionnel, s'est hypertrophiée démesurément. Il est devenu sans objet pour le praticien moyen qui n'y trouve pas, à leur avis, les renseignements dont il a besoin pour l'exercice quotidien de sa profession.

Il faut bien reconnaître que cela est exact si l'on veut voir l'ouvrage tel qu'il est actuellement. Il en est ainsi en raison justement de l'évolution des sciences et des techniques, de la matière thérapeutique, de la présentation et de la diffusion des médicaments ainsi que de la diversification de la profession pharmaceutique elle-même. La Pharmacopée qui, à l'origine, était un recueil destiné uniquement à l'officine, est aujourd'hui essentiellement destinée aux fabricants de produits pharmaceutiques. Mais il faut reconnaître que si le pharmacien d'officine n'a guère la possibilité de mettre en œuvre, dans leur intégralité, les techniques de la Pharmacopée et plus particulièrement celles concernant les médicaments nouveaux qui demandent une spécialisation et un matériel très particulier, ces médicaments lui sont pour la plupart fournis sous forme de spécialités, il n'est donc pas tenu d'en effectuer le contrôle. On peut donner, à titre d'exemple, le cas des radio-isotopes: si leur emploi, devenu courant en médecine, aussi bien en vue de l'établissement de diagnostics que pour la réalisation de traitements, a nécessité l'inscription de ces produits à la Pharmacopée, leur contrôle, relevant d'une très haute technicité, ne peut être imposé au pharmacien d'officine. Il en est d'ailleurs de même pour de nombreux autres médicaments inscrits à la Pharmacopée parmi lesquels nous citerons les gonadotrophines, l'insuline, l'héparine, les produits dérivés du sang, la corticotrophine, les sérums et vaccins...

Mais ainsi que l'a écrit M. le Doyen VALETTE dans la Préface de la 8e édition:

« Pour ceux qui seraient enclins à considérer le présent ouvrage plutôt comme un recueil de normes et d'étalons destiné à l'industrie, que comme le vademecum de la pratique professionnelle - ce qui est vrai dans une large mesure - on pourrait ajouter que, d'une part, l'on a pris soin d'introduire, dans le plus grand nombre de monographies, quelques réactions d'identité et quelques essais accessibles à l'échelon de l'officine et que, d'autre part, on a pris la décision de publier un Formulaire national qui assurera une unification, devenue indispensable, des formules de prescription courante et des formes galéniques correspondant aux matières premières nouvelles de la Pharmacopée. »

La destination de la Pharmacopée a changé et il serait vain de le déplorer, car il faut s'adapter à son temps et aux circonstances en essayant simplement de pallier certaines carences; nous verrons plus loin de quelle façon la Pharmacopée peut encore s'adapter à l'officine d'aujourd'hui.

Il y a lieu de rappeler ici que jusqu'à ces derniers temps, il était admis dans la profession que le pharmacien d'officine était tenu d'effectuer les essais de la Pharmacopée, puisque d'après l'article L 569 du Code de la Santé publique, les produits qu'il détient ou délivre doivent toujours être conformes aux normes indiquées dans cet ouvrage. Par voie de conséquence, on pensait que le pharmacien, pour s'assurer que les produits officinaux satisfaisaient aux spécifications imposées, devait les vérifier, les contrôler et donc effectuer les essais.

Cependant, une récente étude de M. le Professeur DILLEMANN (1) souligne que si les essais du Codex ont un caractère obligatoire dans le sens de l'article L 569 du Code de la Santé publique, cela n'implique pas l'obligation pour le pharmacien d'officine d'effectuer ces essais sur les produits officinaux qu'il détient ou délivre.

Le Professeur DILLEMANN précise d'ailleurs qu'une telle obligation ne pourrait s'imposer à cette catégorie de professionnels que si elle était expressément prescrite par un texte qui leur imposerait de pouvoir justifier qu'ils ont bien effectué ces essais et, en outre, prévoirait une sanction pour toute infraction à cette prescription; or, aucune disposition législative ou réglementaire du Code de la Santé Publique ne leur impose cette obligation.

Il n'en est pas de même en Belgique où le contrôle par le pharmacien d'officine est prévu par l'arrêté royal du 8 août 1964 qui règle les modalités de la responsabilité du pharmacien d'officine pour les matières premières dispensées en officine et utilisées dans les préparations officinales et magistrales.

A la réception, le pharmacien doit vérifier l'identité et contrôler selon les lois et règlements en vigueur la qualité des produits qui lui sont livrés. Si le médicament n'est pas inscrit à la Pharmacopée, il peut faire appel à la Pharmacopée internationale ou à une Pharmacopée étrangère, ou encore aux critères fixés dans le protocole d'analyse soumis à l'approbation du Ministre.

L'arrêté prévoit néanmoins que dans le cas où la préparation, en raison de sa nature, de ses caractéristiques ou de difficultés techniques, ne se prête pas à un examen à l'officine, le pharmacien peut, sous sa responsabilité, charger de ce contrôle un laboratoire agréé à cet effet par le Ministre. Le pharmacien d'officine doit transcrire ses résultats d'analyse sur un registre tenu à jour et mis à la disposition du Ministre.

---

(1) G. DILLEMANN — Les essais du Codex et leur caractère obligatoire. Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, n° 813 - 20 janvier 1968.

Ces obligations peuvent paraître très lourdes, mais il ne faut pas oublier que la préparation officinale est encore très répandue en Belgique.

Nous allons voir maintenant que si on ne trouve dans le Code de la Santé publique aucun texte concernant le contrôle à l'officine, au contraire le contrôle de la fabrication des produits pharmaceutiques à l'échelon industriel est prévu par l'arrêté du 17 février 1951 codifié sous l'article R 5115-7 du Code de la Santé publique.

CHAPITRE II

LA PHARMACOPÉE ET L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Ainsi que nous l'avons indiqué plus haut, la Pharmacopée a pris, avec les deux dernières éditions, une destination essentiellement industrielle.

Sans revenir sur les techniques dont l'application ne relève que du domaine industriel spécialisé, nous citerons quelques exemples concrets qui permettent de confirmer le souci des Commissions d'adapter la Pharmacopée aux possibilités industrielles.

Pour les préparations galéniques maintenues dans la 8e édition, il a été tenu compte de la préparation galénique industrielle. Toutes les monographies générales concernant les formes pharmaceutiques ont été revues dans cet esprit. L'usage exclusif du mortier de marbre ou de porcelaine pour certaines préparations a été écarté. Le petit percolateur normalisé employé jadis pour la préparation des teintures obtenues par lixiviation et qui donne une teinture de composition constante n'est plus imposé et ne se trouve décrit que dans les « Annexes » car il n'est pas adapté à la préparation industrielle des teintures et celles-ci ne sont pratiquement plus effectuées à l'officine.

Sans nous étendre sur le problème du contrôle des médicaments dans l'industrie pharmaceutique, qui n'est pas dans notre propos, nous en parlerons cependant brièvement en raison de son rapport étroit avec la Pharmacopée. En effet, si la pratique du contrôle des médicaments échappe de plus en plus à l'officine, elle prend une importance capitale dans l'industrie. La généralisation de la fabrication des médicaments en série a posé pour la santé publique des problèmes énormes d'adaptation, en raison de la nécessité d'assurer des contrôles efficaces car la diffusion d'un grand nombre d'unités d'un même produit peut faire courir des dangers simultanément à un nombre élevé de malades. L'intérêt de cette question n'a pas échappé au législateur qui, dès 1951, fixait par arrêté du 15 janvier 1951 (J.O. du 17 février 1951) les modalités relatives au contrôle des produits pharmaceutiques tant au stade de leur fabrication qu'à celui de leur vente en gros.

Depuis la publication de cet arrêté, le pharmacien fabricant et le pharmacien droguiste sont non seulement obligés de procéder au contrôle des produits qu'ils fabriquent ou qu'ils vendent, mais ils doivent également être en mesure, à tout moment, de justifier que ce contrôle a bien été effectué. Le texte ne vise pas les répartiteurs de produits spécialisés.

Le texte de cet arrêté stipule:

Article premier. — *Tout établissement qui prépare ou vend en gros des produits pharmaceutiques à l'exclusion des répartiteurs de produits spécialisés, doit être en mesure de justifier que le contrôle des matières premières et celui des produits terminés sont régulièrement pratiqués.*

Article 2. — *Cette justification doit se faire à l'aide d'un système d'enregistrement des essais effectués tel que registres, fiches ou tout autre moyen graphique tenu à jour et susceptible d'être aisément utilisé dans toutes les recherches destinées à vérifier que les produits pharmaceutiques sont conformes aux normes auxquelles ils doivent répondre.*

Ces dispositions ont été introduites dans l'article R 5115-7 du Code de la Santé Publique par le décret du 5 avril 1960 (décret d'application de l'ordonnance du 4 février 1959).

Article R 5115-7. — *Les pharmaciens fabricants doivent pouvoir justifier, à tout moment, que tous les produits qu'ils utilisent, préparent et délivrent sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires.*

Si l'arrêté du 15 janvier 1951 pouvait laisser un doute sur le champ d'application des dispositions énoncées qu'on aurait pu supposer s'étendre à tout établissement de préparation ou de vente en gros de produits pharmaceutiques, le texte de l'article R 5115-7 enlève toute ambiguïté puisqu'il précise qu'il s'agit de « pharmaciens fabricants ».

A ce sujet, il est important de rappeler que selon les dispositions de l'article L 512 la préparation et la vente en gros des drogues simples et des produits chimiques destinés à la Pharmacie est libre. En conséquence, à l'échelon grossiste, ces produits n'entrent pas obligatoirement dans le monopole pharmaceutique. Le pharmacien d'officine est donc libre de s'approvisionner soit chez des droguistes pharmaciens, donc soumis à la réglementation de l'article R 5115-7, soit chez des droguistes non pharmaciens qui ne sont pas concernés par cet article. Nous reviendrons plus loin sur cette question.

Le contrôle des matières premières, base de toutes les opérations de fabrication de médicaments, doit obligatoirement s'effectuer selon les techniques indiquées dans la Pharmacopée pour toutes les substances qui y sont inscrites. Ces techniques, rappelons-le, ne sont pas exhaustives, elles ne constituent que les normes minimales obligatoires et indispensables pour la sauvegarde de la santé publique et le fabricant peut toujours en ajouter d'autres s'il le juge nécessaire.

Au contraire, la Pharmacopée ne peut prévoir ni le contrôle en cours de fabrication, ni le contrôle du produit terminé car cela constitue autant de cas particuliers qu'il y a de médicaments. Le législateur donne donc une grande liberté d'action au fabricant en lui laissant le soin de choisir, sous sa responsabilité, les méthodes les mieux adaptées suivant les substances mises en jeu et les conditions de fabrication. Des essais généraux sont cependant donnés dans la Pharmacopée pour les principales formes pharmaceutiques et ces essais sont opposables. Nous reviendrons plus loin sur le problème relatif à l'application des monographies générales de cet ouvrage aux spécialités pharmaceutiques.

L'importance de la Pharmacopée dans le contrôle industriel des médicaments se retrouve également dans un texte plus récent; il s'agit du protocole d'expertise analytique, publié par arrêté du 29 juin 1964 (J.O. du 4 juillet 1964). C'est le seul protocole officiel actuellement paru parmi ceux prévus à l'article R 5122 du Code de la Santé Publique et relatif aux essais des médicaments.

Ce protocole tient grand compte de la Pharmacopée puisqu'il indique dans son paragraphe D:

1° Matières premières inscrites à la Pharmacopée:

a) Pour ces matières premières, le fabricant utilise les essais de cet ouvrage, qui sont opposables, et que l'expert n'est donc pas tenu de vérifier.

b) Le fabricant peut indiquer des spécifications supplémentaires, pour des raisons particulières (par exemple, vérification de certaines impuretés métalliques susceptibles, après introduction dans une préparation complexe, de catalyser une réaction d'oxydation ou de dégradation...).

c) La matière première inscrite à la Pharmacopée est proposée pour un usage différent de sa destination habituelle (par exemple, carbonate de calcium utilisé comme excipient pour comprimés, ou anhydride carbonique comme propulseur). Le fabricant applique les normes de la Pharmacopée jusqu'à l'inscription éventuelle d'une monographie nouvelle correspondant à la destination en cause.

d) Les méthodes d'analyses et les normes d'une matière première inscrite à la Pharmacopée sont considérées comme dépassées du fait de l'évolution technique; la solution préconisée au paragraphe précédent devient applicable. Dans ces cas, les demandes sont adressées au Service Central de la Pharmacie, bureau de la Pharmacopée.

Ainsi que le précise ce texte, lorsque la matière première est inscrite à la Pharmacopée, les essais mentionnés dans cette dernière sont obligatoires et l'expert analyste n'est pas tenu de les vérifier. En raison de l'évolution des techniques analytiques, différents cas ont été prévus ainsi que la possibilité de faire modifier les normes selon la procédure habituelle. C'est à la suite des travaux d'élaboration de ce protocole et en raison des nouvelles exigences qu'il imposait au pharmacien industriel et à l'expert analyste, qu'ont été inscrites dans la 8e édition les monographies: Azote, Polyvidone-excipient, ainsi que l'observation ajoutée à la monographie Carbonate de calcium, élargissant les normes établies pour ce dernier produit lorsqu'il est utilisé, non plus comme

médicament, mais comme excipient pour les comprimés, granulés, poudres et pâtes dentifrice. C'est également la raison de l'introduction dans le Supplément 1968 des monographies intitulées Alcool technique et Ethanol technique; ces produits pourront être employés comme solvants intermédiaires sans imposer au fabricant l'obligation de satisfaire aux 17 essais de l'alcool à 95^{c} officinal.

Lorsque la matière première n'est pas inscrite à la Pharmacopée, l'expert analyste est obligé de procéder à son analyse et doit rédiger un protocole d'analyse dans l'esprit et dans la forme des monographies de la Pharmacopée.

Nous rappellerons également ici que d'après l'article R 5120 du Code de la Santé Publique, l'inscription d'une formule à la Pharmacopée ou au Formulaire National dispense le fabricant des expertises toxicologiques, biologiques et cliniques lors de la demande d'une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique.

L'interprétation stricte de cet article a été à maintes reprises contestée par les fabricants. Le Ministère exigeait, pour accorder le bénéfice d'une dispense, que les formules soient absolument identiques à celles figurant à la Pharmacopée ou au Formulaire National car le texte avait été établi dans cet esprit. L'Administration estimait qu'elle était tenue par la rédaction extrêmement précise de l'article R 5120, qu'elle devait donc observer les conditions de fond et de forme prescrites et qu'elle ne pouvait étendre le domaine de la dérogation, même si l'addition de certaines substances paraissait entièrement justifiée.

Nous citerons ici le cas présenté à la Commission du Visa pour des formules de solutés injectables inscrits à la Pharmacopée et pour lesquelles le fabricant s'était cru autorisé à utiliser la procédure dite simplifiée, c'est-à-dire limitée au dossier analytique. Or, le fabricant n'avait pas respecté strictement la formule, car il avait ajouté un isotonisant. Il défendait cependant l'opinion qu'il n'y avait pas modification de la formule de la Pharmacopée, parce que la monographie générale « Préparations injectables » indique: « chaque fois que cela est possible, le soluté est isotonisé par additions de substances salines ou organiques: chlorures, sulfates, sucres... ».

L'Administration exigeait la conformité en tous points de la formule avec celle donnée dans la Pharmacopée et cela d'autant que, sur les quatre formules de solutés injectables qui avaient été présentées et qui sont inscrites à la Pharmacopée 1965, deux comportent des isotonisants, et deux n'en comportent pas. En conséquence, l'interprétation administrative était que les rapporteurs et la commission avaient volontairement différencié les formules dont la composition devait être strictement respectée. Or, la présence d'un isotonisant modifie sans aucun doute la formule.

Un long débat s'est engagé en Commission sur la question de principe soulevée par ce différend quant à la valeur relative ou impérative des obligations ou indications introduites dans une monographie générale de la Pharmacopée.

Après discussion, l'unanimité s'est faite au sein de la Commission, sur la position suivante:

« Les indications, prescriptions et essais des monographies générales sont applicables à toutes les monographies qu'elles recouvrent, sauf indication contraire dans l'article particulier. »

L'extension de cette mesure d'application des monographies générales au Formulaire a été adoptée au cours de l'assemblée plénière du 16 mai 1968.

Au cours d'une récente réunion du Conseil de la Commission Permanente la question a été examinée à nouveau et une proposition tendant à modifier le texte de l'article R 5120 a été formulée. En effet, en indiquant dans cet article:... « il *peut* n'être exigé ni essais biologiques, ni essais cliniques... », au lieu de: « ... il n'est exigé ni essais biologiques, ni essais cliniques... », l'Administration aurait la faculté d'user de la possibilité de ne pas exiger ces essais pour les formules figurant à la Pharmacopée ou au Formulaire National, mais ne serait pas liée par un texte. Un remaniement dans ce sens de l'article R 5120 du Code de la Santé Publique actuellement en cours de révision sera proposé au Conseil d'Etat.

En raison des obligations imposées par la législation du visa des spécialités pharmaceutiques, les fabricants ont pris un intérêt croissant à l'inscription à la Pharmacopée d'un grand nombre de médicaments, mais aussi de catégories de produits utilisés quotidiennement dans l'industrie pharmaceutique et pour lesquels des normes n'avaient pas encore été fixées avec précision. C'est le cas de nombreux excipients d'origine végétale ou chimique, des colorants, naturels ou synthétiques, des conservateurs et des aromatisants, etc....

L'inscription de ces produits à la Pharmacopée facilite la tâche de l'expert mais surtout apporte plus de rigueur et en même temps une unification dans le marché de ces substances indispensables à l'industrie pharmaceutique.

Cependant si, dans le domaine de l'industrie, l'adaptation de la Pharmacopée est incontestable, elle paraît encore parfois insuffisante à certains. Avec l'évolution actuelle, les techniques indiquées sont généralement très vite dépassées. Il en résulte des complications et il n'est pas rare que, dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, le fabricant soit obligé de donner deux techniques, celle de la Pharmacopée qui est obligatoire, et une autre technique plus moderne, plus précise et mieux adaptée aux exigences d'un rendement industriel.

Aussi, bien des industriels souhaiteraient non seulement l'adoption de méthodes très modernes, mais également le choix entre plusieurs méthodes selon l'appareillage dont ils disposent.

Il sera certainement tenu compte de ce vœu lors de l'élaboration de la prochaine édition. Cependant sa réalisation semble de prime abord difficile, car il ne faut pas perdre de vue le fait que la Pharmacopée est un Code de normes ayant valeur juridique et qu'en cas de litige, c'est toujours la méthode de la Pharmacopée qui est seule prise en considération par les tribunaux. Le caractère juridique peut-il s'étendre à plusieurs méthodes? Il faudrait, dans ce cas, fixer des normes en rapport avec chaque méthode. De toutes manières, le choix éventuel ne peut qu'être limité à des cas très particuliers.

TITRE II

PROPOSITIONS CONSTRUCTIVES

Nous venons de souligner l'évolution de la Pharmacopée qui tend à prendre en France une destination essentiellement industrielle en raison du développement considérable de la préparation en série du médicament aux dépens de la préparation à l'officine. On peut remarquer que cette évolution, si elle tend à se généraliser, n'a pas atteint le même stade dans tous les pays d'Europe. Dans les pays nordiques: Norvège, Suède, Danemark et Finlande ainsi qu'aux Pays-Bas, le développement de l'industrie pharmaceutique est beaucoup moins important et la préparation magistrale, effectuée à l'officine et à la demande, y tient encore une place prépondérante. En U.R.S.S., un rapport datant de 1959 indique que 50 % des médicaments délivrés sont encore préparés extemporanément à la pharmacie, d'après l'ordonnance du médecin. En Belgique, environ 25 % du chiffre d'affaires de l'officine proviennent de la vente de préparations magistrales. Dans ces pays, la Pharmacopée reste davantage à la portée du pharmacien d'officine qu'en France où la préparation magistrale ne représente plus actuellement que 4 % de l'activité du pharmacien et descend même au-dessous de 1 % dans les grandes villes.

Or, pour s'adapter aux principaux secteurs d'activité de la profession, la Pharmacopée doit être accessible à la fois à l'officine et à l'industrie.

CHAPITRE I

SUR LE PLAN OFFICINAL

I. — L'identification à l'officine.

Si le contrôle et le dosage des médicaments échappent au pharmacien d'officine, car leur exécution relève de techniques exigeant le plus souvent un matériel qu'il ne possède pas, il n'en n'est pas de même de l'identification.

Dans un domaine comme celui du médicament, où la moindre erreur peut être cause d'accident, l'identification demeure capitale et obligatoire aussi bien à l'officine que dans l'industrie.

La Pharmacopée prévoit, pour un certain nombre de produits qui y sont inscrits, des méthodes de caractérisation par des réactions spécifiques, simples et d'exécution facile, réalisables dans toute officine normalement équipée.

L'extension de ces essais à toutes les monographies de produits livrés en vrac est envisagée pour la prochaine édition.

En choisissant les réactions les plus caractéristiques des médicaments et en les sélectionnant de telle sorte que leur réalisation ne nécessite que des réactifs courants et un minimum de matériel: tubes à essais, capsules, agitateurs, bec Bunsen, entonnoirs, etc., les essais d'identification doivent permettre de confirmer, en très peu de temps, l'identité d'un médicament et de vérifier l'exactitude de l'étiquetage. En cela, les fiches de diagnose différentielle rapide déjà établies par la Société technique pharmaceutique peuvent constituer un point de départ et rendront le plus grand service, tant aux Commissions de travail de la Pharmacopée qu'à celles du Formulaire National.

D'ailleurs, une nouvelle rubrique impérative figure déjà dans les monographies de la Pharmacopée Européenne: l'identification. Conformément aux décisions prises pour cette Pharmacopée et étant donné l'obligation de reprendre les monographies européennes dans notre Pharmacopée nationale, pour conserver une homogénéité nécessaire, la rubrique « Identification » sera ajoutée à toutes les monographies de la 9e édition. Cette identification devra être à la portée du pharmacien d'officine pour tous les produits livrés en vrac. Cela, à notre avis, ne devrait

pas empêcher de donner aussi des réactions d'identité relevant de techniques plus compliquées ou nécessitant un matériel particulier et qui ne seraient valables que pour l'industrie.

Il convient de rappeler que les produits destinés aux besoins de l'officine proviennent obligatoirement, lorsqu'il s'agit de préparations galéniques, d'établissements pharmaceutiques qui fournissent aussi, mais dans ce cas sans en avoir l'exclusivité, les substances chimiques et les drogues simples. Ces organismes professionnels sont constitués en Sociétés pharmaceutiques et c'est toujours sous la responsabilité d'un pharmacien que s'effectue le contrôle des matières premières et la préparation des produits galéniques, tels que: sirops, extraits, alcoolats...(*). Ainsi qu'il ressort de l'article R 5115-7 du Code de la Santé publique (déjà mentionné dans le chapitre précédent), obligation leur est faite de tenir un registre d'analyse qui porte l'indication des lots de fabrication et les résultats des contrôles dont ils ont été l'objet. Ces faits peuvent être constatés par l'Inspection de la Pharmacie qui exerce un contrôle systématique à la fabrication et procède à des prélèvements d'échantillons pour les faire analyser. Il devrait pouvoir être possible d'exiger que les droguistes, qui eux sont tenus d'effectuer les contrôles, fournissent, lors de la livraison d'un produit aux pharmaciens d'officine, une fiche de contrôle garantissant la conformité du produit aux normes exigées par la Pharmacopée.

Les règlements français tendent à assurer au pharmacien d'officine le maximum de capacité et de moralité, qualités qui entraînent une responsabilité particulière. Comme contre-partie du privilège qui en résulte: le monopole du pharmacien, ce dernier est assujetti à des obligations professionnelles. Il engage sa responsabilité dans la préparation,

---

(*) Cependant un arrêt assez surprenant de la 11e Chambre de la Cour de Paris, du 30 janvier 1968, a décidé que les extraits fluides et les teintures de plantes sont des drogues simples, leur fabrication et leur vente en gros sont donc libres. On peut en effet lire dans cet arrêt:

« Considérant que la Cour trouve dans l'expertise des vingt-deux autres produits également commercialisés par les Etablissements X..., des éléments, qui lui permettent de constater que ces produits se présentent sous la forme d'extraits fluides ou de teinture de plantes; qu'ils ne comportent aucun mélange et qu'ils sont obtenus par macération puis concentration d'un élément déterminé dans l'alcool utilisé comme solvant suivant des procédés chimiques, dont l'utilisation n'implique pas des connaissances pharmaceutiques, que de la sorte les dits produits constituent des drogues simples qui n'étant, bien que destinées à la pharmacie, ni conditionnées en vue de la vente au poids médicinal; ni délivrées directement aux consommateurs, peuvent être librement préparées ou vendues en gros. »

Si les extraits fluides et les teintures de plantes ne sont pas des compositions pharmaceutiques, ce ne sont pas non plus des drogues simples dans le sens où l'entendent les techniciens de la profession et qui est celui le plus souvent admis par la jurisprudence.

En effet, la Cour de Cassation dans un arrêt du 1er juin 1911 (Gazette du Palais 1911 - 2 - 259) a très justement reconnu comme drogue simple la noix vomique ou la noix vomique râpée mais non la poudre de noix vomique.

la conservation et la délivrance des médicaments. Il ne s'agit donc pas de concevoir une limitation ou un transfert de cette responsabilité admise d'ailleurs par la jurisprudence comme règle fondamentale du droit pharmaceutique. En atténuant cette responsabilité du pharmacien d'officine, on risquerait de lui retirer une grande partie de son prestige et même sa raison d'être, et il va sans dire que, dès le moment où le pharmacien ne serait plus responsable de la qualité des produits qu'il délivre, son diplôme deviendrait sans objet. Cependant, il vaut mieux fixer d'une manière concrète et effective ce qui peut être exigé de ce praticien plutôt que de rester dans le domaine d'exigences vagues, sinon purement fictives, comme c'est le cas actuellement.

Le pharmacien serait donc tenu d'effectuer l'identification des produits qu'il reçoit du droguiste, ce dernier étant dans l'obligation de livrer la marchandise avec des fiches de contrôle garantissant la conformité du produit aux normes exigées par la Pharmacopée ou, si le produit n'est pas inscrit dans cet ouvrage, aux normes fixées par le fabricant.

En ce qui concerne les drogues simples et les produits chimiques, dont la vente en vrac est libre puisqu'elle échappe au monopole du pharmacien, celui-ci devrait être tenu d'en effectuer le contrôle lorsqu'il les achète à des non pharmaciens qui ne sont pas soumis aux exigences de l'article R 5115-7.

Cet important problème a été évoqué et discuté au cours d'une des récentes réunions du Conseil de la Commission Permanente et a abouti aux conclusions suivantes:

a) Le pharmacien d'officine serait tenu d'effectuer des diagnoses sur les produits provenant d'un lot assorti d'un certificat d'analyse attestant sa conformité à la Pharmacopée par le fournisseur.

b) L'Administration pourrait ne pas envisager l'obligation, pour le pharmacien d'officine, de posséder un registre de contrôles pour ces diagnoses, mais l'Inspection pourrait exiger de lui la possession de l'outillage nécessaire et de réactifs en bon état de conservation. Un certain lustre pourrait, de ce fait, être rendu au préparatoire de l'officine et, dans ces conditions, l'intérêt de posséder la Pharmacopée deviendrait évident aux pharmaciens d'officine. Cependant, les essais complets deviendraient obligatoires pour eux et les pharmaciens hospitaliers, si ces praticiens fabriquaient eux-mêmes les substances de base ou les commandaient en dehors du circuit pharmaceutique.

c) La Commission devrait porter une attention particulière à la rédaction de cette partie « Identification » dans les monographies, de façon à n'imposer qu'un nombre limité de réactifs de bonne conservation, ainsi qu'un travail à la portée de moyens forcément limités du pharmacien d'officine. Les fiches de diagnoses rapides du Professeur KIGER pourraient constituer une « base de départ » très utile.

d) Les essais, tous les essais, resteraient obligatoires pour les fabricants quand ces derniers se référeraient, dans leurs dossiers d'autorisation de mise sur le marché, à des monographies de la Pharmacopée. Dans tous les cas, celles-ci sont opposables. Cependant le fabricant pourrait proposer une modification des méthodes indiquées dans le dossier, sous réserve de justifications entraînant l'accord de la Commission compétente.

II. — Le Formulaire National.

Nous ne soulèverons pas les nombreux problèmes posés pour la réalisation du Formulaire; cela nous entraînerait trop loin de notre sujet. Cependant, le Formulaire étant juridiquement défini comme un « complément de la Pharmacopée » par l'article R 5006 du Code de la Santé Publique, nous ne pouvons le passer sous silence dans cette étude. Après un bref historique, nous donnerons les grandes idées générales qui semblent se dégager des dernières réunions du Conseil de la Commission Permanente pour l'orientation du Formulaire National et son contenu, notamment par rapport à la Pharmacopée Nationale dans sa conception actuelle.

Le Formulaire doit recueillir tout ce qui est valable et encore prescrit parmi les compositions et formules écartées de la Pharmacopée, ainsi que les formules de prescription courante. Il permettrait d'aider au maintien de la préparation à l'officine, de l'uniformiser sur tout le territoire et ainsi de faciliter la prescription.

Pour être réellement un instrument de travail utile au pharmacien d'officine dans la pratique courante de l'exercice de sa profession, les formules inscrites au Formulaire doivent être réalisables à l'officine.

C'est un arrêté du 16 juin 1947 qui crée, pour la première fois en France, un « Recueil de formules de médicaments de prescription courante ». L'article 1 de cet arrêté dispose:

« *Il est institué un recueil de formules de médicaments de prescription courante ne figurant pas au Codex, et pouvant être exploités sous forme de produits sous-cachet.* »

Depuis cette date, la conception du Formulaire a été profondément modifiée, cette modification a été influencée par l'évolution de la législation.

En effet, le recueil de formules de prescription courante avait à l'origine pour objet principal de recueillir les formules susceptibles d'être exploitées comme produits sous-cachet. Il n'y avait alors pas de Commission du Formulaire et c'était la Commission de Thérapeutique et de Posologie de la Commission Permanente de la Pharmacopée qui étudiait les propositions. Les formules adoptées étaient publiées par arrêtés au Journal officiel.

C'est en 1956 qu'est inscrit dans le Code de la Santé Publique, 2e partie, le texte de base instituant la Commission du Formulaire qui devient ainsi une entité indépendante de la Commission Permanente de la Pharmacopée, bien que ses membres soient choisis parmi les membres de cette Commission.

Ce texte indiquait:

Article R 5006 — *Le Codex visé à l'article R* 5001 *est complété par un formulaire national de médicaments ne figurant pas à la Pharmacopée française.*

Ce formulaire est établi par une « commission du formulaire », dont les membres, choisis parmi les membres de la Commission de la Pharmacopée, sont nommés par le ministre de la Santé publique et de la population. Il fait l'objet d'une publication périodique au Journal officiel de la République française.

Dans ce texte, on trouve pour la première fois, le terme de Formulaire National, et la référence aux produits sous-cachet a disparue.

Le libellé de l'article R 5006, remanié par le décret du 6 août 1963, est actuellement le suivant:

Article R 5006 — *La Pharmacopée est complétée par un Formulaire national préparé sous l'autorité du Ministre de la Santé publique et de la population par une commision du Formulaire national.*

Sont membres de droit de cette commission les sept premiers membres de la Commission Permanente de la Pharmacopée visée à l'article R 5002. *La commission choisit parmi les membres de droit, le président, le vice-président et le secrétaire. Les autres membres sont désignés par le Ministre de la Santé publique et de la population parmi les personnes compétentes.*

La commission est renouvelable tous les trois ans. Elle élabore un règlement intérieur prévoyant notamment la constitution de commissions de travail.

Article R 5006-1 — *Les dispositions des articles R* 5003 *et R* 5005 *sont applicables au Formulaire national.*

On peut noter dans ce nouveau texte qu'à l'exception des membres de droit, qui sont ceux du Conseil de la Commission Permanente, les autres membres de la Commission du Formulaire ne font pas obligatoirement partie de la Commission de la Pharmacopée, comme c'était le cas précédemment.

Ce texte prévoit également la constitution de commissions de travail du Formulaire ainsi que l'application à cet ouvrage des dispositions des articles R 5003 et R 5005 concernant la publication, la mise en application et la détention de la Pharmacopée.

En ouvrant la séance de la première réunion de la Commission du Formulaire national le 7 juillet 1958, le Chef du Service Central de la Pharmacie soulignait:

« Cette notion de Formulaire National n'est pas nouvelle, puisqu'il existe depuis 1947 un Recueil de formules dites de prescription courante, mais sa conception a été profondément modifiée par le décret codifié en novembre 1956.

« Elle est tout d'abord la conséquence de l'évolution de la pharmacopée, qui, en raison de l'expansion continue de la thérapeutique, contient un nombre de plus en plus grand de matières premières d'origine chimique ou biologique. Si les règles générales applicables aux diverses formes pharmaceutiques doivent être conservées dans la Pharmacopée, il paraît souhaitable de grouper dans un autre ouvrage les formules de préparations médicamenteuses classiquement utilisées, et dont les spécifications doivent être fixées de façon satisfaisante pour la santé publique.

« L'évolution de la législation a également une influence sur la conception du Formulaire. Le Recueil de formules de prescription courante avait en effet pour objet principal la définition de formules susceptibles d'être exploitées comme produits sous-cachet.

« La création d'un Formulaire National, en complément de la Pharmacopée, a replacé celui-là dans son cadre normal et traditionnel en tendant à constituer un Recueil de formules éprouvées, susceptibles cependant de s'adapter à l'évolution de la technique et de la thérapeutique ».

Cependant, la première Commission du Formulaire a continué à travailler sur les mêmes bases et dans le même sens que la Sous-Commission de Thérapeutique et de Posologie qu'elle remplaçait, sans réaliser les innovations attendues dans le sens et dans l'esprit du nouveau texte, pour l'obtention d'un ouvrage utile à toutes les branches de la profession mais plus particulièrement au pharmacien d'officine.

En février 1959, la nouvelle législation supprime les produits sous-cachet. Le Service Central de la Pharmacie se trouve donc en présence d'une situation nouvelle, créée par l'apparition des spécialités à nom commun, et d'un délai, fixé au 1er décembre 1960, accordé pour la transformation des produits sous-cachet. Une nouvelle commission, nommée le 21 juin, se réunit en Assemblée plénière le 13 octobre 1960; elle procède alors à la liquidation des travaux en cours pour aboutir à la publication de l'arrêté du 30 novembre 1960 comprenant quarante pages de formules. Ce texte réglementaire marque donc la fin d'une période où un Formulaire des médicaments de prescription courante avait couvert des besoins correspondant à un temps révolu.

Dès 1961, la Commission du Formulaire reprend ses travaux sur les nouvelles bases en vue de l'établissement d'un Formulaire National utile à toutes les branches de la profession. Un protocole, fixant les principes et la conception générale de l'ouvrage, est adopté en Assemblée plénière, le 23 février 1961. Il servira plus tard de base pour l'établissement du règlement intérieur, pris en application des dispositions de l'article R 5006 du Code de la Santé publique, et qui est adopté le 18 novembre 1965.

Au cours de cette même séance du 23 février 1961, cinq sous-commissions de travail sont constituées et leurs Présidents désignés. Ces sous-commissions sont les suivantes:

— Le Comité de rédaction.
— La sous-commission de Premier examen.
— La sous-commission de Pharmacie galénique.
— La sous-commission des Contrôles analytiques.
— La sous-commission de Posologie.

A la suite des décisions prises à cette Assemblée plénière, une vaste enquête, menée en 1961 sur tout le territoire, auprès des collectivités publiques, des établissements de fabrication, des hôpitaux civils et militaires et des représentants de l'officine, a conduit à la présentation

d'un ensemble de listes comprenant environ 15.000 formules. Une section « Listes » a été constituée pour assurer un premier dépouillement avant de proposer les formules à la sanction de la Commission de Premier examen. Cette dernière commission a terminé ses travaux le 28 avril 1966 et sur les 15.000 formules environ 600 ont été retenues.

Au cours de l'Assemblée plénière du 27 avril 1967, M. le Professeur JANOT, Secrétaire technique de la Commission Permanente de la Pharmacopée a évoqué l'importante question des domaines respectifs de la 9e édition de la Pharmacopée et de la 1re édition du Formulaire National.

Après avoir rappelé qu'à plusieurs reprises la destination, l'orientation, le contenu, la création même du Formulaire National ont été remis en cause par diverses personnalités, il a souligné qu'il n'y aurait pas de véritable problème à résoudre si toutes ces données n'étaient pas venues finalement interférer avec le contenu et la destination de la 9e édition de la Pharmacopée elle-même.

En effet, indique M. JANOT, plusieurs positions sont en présence:

« Certains souhaiteraient que la Pharmacopée ne soit désormais qu'un Code de normes et d'étalons, *destiné à la seule industrie*, et ne traitant que des matières. premières. C'est l'opinion de l'échelon de fabrication, producteurs et utilisateurs.

« D'autres considèrent que la Pharmacopée devrait continuer à contenir certains éléments de *diagnose rapide et d'identification* destinés et réalisables par les pharmaciens à l'officine, du moins pour les produits vendus en vrac. Ce serait maintenir un élément de la justification du monopole à l'échelon de la distribution et encourager une reconnaissance souhaitable de la fabrication artisanale. Il faudrait alors créer un cadre juridique, peut être d'ordre réglementaire, plus probablement d'ordre coutumier, pour éviter des interventions extérieures à la profession qui pourraient se révéler dangereuses. Tout ceci est délicat et doit être prévu et étudié avec prudence.

« Beaucoup s'interrogent aussi sur la place relative à réserver à la Pharmacie Galénique et en quel endroit: Pharmacopée *ou* Formulaire; Pharmacopée *et* Formulaire.

« Le Formulaire National, comme son nom l'indique, est avant tout Galénique. Doit-il être rédigé comme le Codex, avec une formule, avec un mode opératoire, des caractères physico-chimiques, etc... ou au contraire ne comporter que la formule sans commentaires? Dans les Pharmacopées étrangères, telles que l'United States Pharmacopea et la British Pharmacopea, à la suite des matières premières on trouve les formes galéniques usuelles qui les utilisent: comprimés, solutions, suspensions, etc... Ce genre de monographie se trouve déjà dans la Pharmacopée de 1965, par exemple pour l'adrénaline, l'insuline, etc... mais ce sont des cas particuliers.

« Nous devons « repenser » la rédaction de la Pharmacopée.

« Quant au Formulaire, doit-il contenir toutes les monographies générales des formes pharmaceutiques et les préparations galéniques dérivées?

« Doit-on faire du Formulaire une partie de la Pharmacopée qui se présenterait alors sous forme de plusieurs ouvrages?

« Nous devons procéder à une étude approfondie de ces sujets et je vous prie d'y réfléchir dès que possible, car pour l'immédiat je n'ai pas de solution à proposer. Avec ou sans le Formulaire (que le texte du Code réglementaire définit comme un *complément* de la Pharmacopée nationale), cette Pharmacopée doit couvrir tous les

besoins de la profession, ce qui n'est pas le cas présentement. Nous devons trouver une solution et c'est la présente Commission qui peut et doit prendre les initiatives nécessaires, et, seule, les décisions finales. »

M. Janot termine son rapport en « insistant sur la nécessité de résoudre le problème Pharmacopée-Formulaire, clef de voûte de l'édifice pharmaceutique. »

Faisant suite à cette demande, le Conseil de la Commission Permanente de la Pharmacopée s'est réuni à trois reprises pour étudier cette question capitale et a fait appel, pour avis, à diverses personnalités représentatives des différentes branches d'activité de la profession, à savoir:

— des représentants du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens;

— des pharmaciens galénistes universitaires, industriels et hospitaliers;

— des pharmaciens d'officine.

Les trois réunions de ce « Conseil élargi » ont abouti à des conclusions précises en ce qui concerne la répartition des préparations galéniques entre la Pharmacopée et le Formulaire.

Les cinq critères, qui se sont dégagés des conclusions des trois réunions, ont été adoptés au cours de la séance de l'Assemblée plénière de la Commission Permanente de la Pharmacopée du 16 mai 1968 et peuvent se résumer comme suit:

« 1. — Les formules correspondant à des imitations de spécialités et plus particulièrement de spécialités récentes, ne seront pas retenues.

« 2. — Seront inscrites à la Pharmacopée, à la suite de la monographie correspondant à une matière première, des formes galéniques de cette substance, avec des teneurs en principe actif indiquées comme variables ou avec limite de tolérance.

« Exemple: Solutés de glucose — avec les teneurs limites en glucose selon le titre indiqué.

« 3. — Seront inscrites à la Pharmacopée, les formules relevées dans les différents ouvrages comme préparations galéniques, et plus spécialement celles qui n'ont pas, employées seules, une réelle finalité curative.

« Exemple: sirop de codéine
sirop de tolu
sirop de Desessartz.

« 4. — Seront inscrites au Formulaire National, les formules centésimales dont les composants sont décrits à la Pharmacopée et couverts par une monographie générale sur la forme pharmaceutique en cause; l'essai renverra à la Pharmacopée pour la forme et la matière première.

« Exemple: collyre au sulfate d'atropine à 1 p. cent.

« 5. — Seront inscrites au Formulaire, les formules centésimales avec finalité exclusive d'emploi, éventuellement avec essai ou identification rapide du ou des principes actifs, parfois sans identification.

« Exemple: Sirop de Bromoforme composé
Sirop des 5 racines.

Sur ces données très générales qui serviront de base de départ, la Commission du Formulaire pourra reprendre prochainement ses travaux. Toutes les formules retenues antérieurement par la Sous-Commission de Premier examen, ainsi que les formules galéniques encore utilisées des trois dernières éditions de la Pharmcopée, seront examinées dans un nouvel esprit. Chacune des formules retenues fera l'objet d'un examen et d'une décision particulière des différentes sous-commissions du Formulaire. Un plan de monographie complet sera établi, et chacune des parties prévues dans ce plan sera retenue ou pas, suivant les formules, en s'approchant autant que possible du cas idéal.

On peut espérer que dans ces conditions, avec un objectif raisonnable répondant à la réalité, un Formulaire National d'une portée peut-être limitée mais utile surtout pour l'officine, ne tardera plus à paraître.

En conclusion à ce chapitre, nous pouvons résumer les propositions constructives actuellement adoptées pour l'officine et qui sont les suivantes:

— d'une part, l'inscription à la Pharmacopée d'une rubrique « Identification » donnant des réactions simples, caractéristiques et réalisables à l'officine, pour toutes les matières premières livrées en vrac,

— d'autre part, la réalisation d'un Formulaire National de conception nouvelle, qui sera le complément de la Pharmacopée et l'ouvrage plus spécialement adapté à l'officine, alors que — comme nous allons le voir dans le prochain chapitre — la Pharmacopée pourra accentuer son caractère scientifique et technique pour l'industrie.

CHAPITRE II

SUR LE PLAN INDUSTRIEL

I. — Prévoir les méthodes modernes.

Pour mieux adapter la Pharmacopée à l'industrie pharmaceutique, il faut prévoir, dans la mesure du possible, les méthodes les plus modernes d'essais, d'analyses et de dosage des médicaments.

Nous avons vu que pour le contrôle des matières premières, des essais obligatoires sont fixés par les monographies de la Pharmacopée. Les fabricants ont toujours la possibilité de compléter ces essais par d'autres techniques qui leur paraissent plus modernes, plus rapides ou plus économiques. Cela leur permet d'effectuer une constante mise à jour, une adaptation aux méthodes les plus récentes, entraînant une modernisation des techniques d'essai et de dosage pour un rendement industriel amélioré en rapport avec l'expansion commerciale de l'industrie pharmaceutique nationale. Cependant, le principe de la substitution de méthodes nouvelles aux méthodes anciennes n'est possible, ainsi que nous l'avons vu dans le protocole d'expertise analytique, que par le jeu d'une procédure réglementaire, permettant d'éviter toute précipitation dans un domaine touchant de si près les intérêts de la Santé publique. Il n'est, en effet, guère raisonnable d'imposer et de donner une valeur impérative à des méthodes trop modernes qui n'ont pas encore été suffisamment éprouvées.

Car, ainsi que l'a souligné le Président de la Commission de Pharmacie chimique, dans son rapport présenté à l'Assemblée plénière du 9 mai 1963:

« L'expérience, autant que le simple bon sens, montre en effet, combien il est imprudent de donner force de loi à des techniques récentes, séduisantes peut-être, mais insuffisamment éprouvées, ou encore faisant appel à un appareillage de haute technicité assurément, mais dont l'usager est, la plupart du temps, incapable non seulement de remédier aux défaillances, mais encore de les déceler. »

II. — Tenir compte des nécessités industrielles.

Les objectifs de l'industrie, qui sont différents de ceux de l'officine, reposent essentiellement sur les points suivants: sécurité, technicité, rendement.

Sans perdre de vue le problème primordial qui est celui de l'intérêt de la Santé Publique et de l'efficacité des contrôles imposés, il faut aussi tenir compte du fait que l'industrie pharmaceutique est soumise aux critères économiques généraux des autres industries et doit produire dans les meilleures conditions possibles de rentabilité. Si les techniques industrielles ne peuvent être imposées à l'officine, les méthodes artisanales ne sont pas compatibles avec les exigences d'un rendement industriel. Il est souhaitable non seulement d'encourager, mais de favoriser l'expansion et la compétitivité de l'industrie pharmaceutique française dans le monde.

Nous avons vu que les rapporteurs et les commissions ont tenu compte de ces éléments pour la rédaction de certaines monographies de la 8e édition, en particulier celles des formes galéniques. De même des essais, qui ne sont pas indispensables, ont été écartés pour ne pas alourdir inutilement le contrôle et augmenter le prix de revient du médicament, et, à valeur égale, la préférence a été donnée à la technique la moi ns longue. Pour la prochaine édition, l'emploi souvent demandé d'appareils enregistreurs: appareils d'analyse automatique, spectrophotomètre avec enregistrement... qui permettent de réduire considérablement le temps du contrôle pourrait être envisagé.

Cependant, on ne soulignera jamais assez que dans ce domaine, le choix ne peut se faire que lentement car, seule l'expérience permet d'aboutir à des conclusions valables et sûres. Un appareil qui peut sembler d'une conception périmée s'avère parfois plus robuste et plus fidèle que les versions les plus modernes dont les défauts ne pourront se révéler qu'avec l'usage.

Par ailleurs, il semble difficile d'imposer à tous, grands et petits laboratoires, des appareils ultra-modernes mais d'un prix prohibitif. Quant au choix de la méthode nous avons indiqué plus haut qu'il ne peut être limité qu'à des cas très particuliers.

CHAPITRE III

SUR LE PLAN TECHNIQUE

Jusqu'à la 8e édition, la révision des anciennes monographies, ainsi que l'étude des nouvelles monographies à inclure dans la Pharmacopée, étaient confiées à des rédacteurs et à des correcteurs bénévoles, qui acceptaient d'assumer cette tâche en plus de leurs fonctions, souvent déjà très lourdes.

La rédaction de la 7e édition de la Pharmacopée a fait appel à 25 correcteurs et rédacteurs et a necessité 136 séances des Commissions du travail.

La 8e édition, qui représente une énorme somme de changements par rapport à l'édition précédente par suite de la refonte complète de tous les textes dans le sens des exigences scientifiques et industrielles, a pu être réalisée grâce au concours entièrement bénévole de 117 correcteurs et rédacteurs. 260 réunions des Commissions et Groupes de travail ont été nécessaires pour l'élaboration de cette édition.

Il ne devenait plus possible, à l'époque actuelle, de continuer à prévoir la réalisation d'une Pharmacopée moderne dans de telles conditions. Aussi, au cours de l'Assemblée plénière du 9 mai 1963, M. le Professeur Janot, Secrétaire technique de la Commission Permanente indiquait dans son rapport:

« Nous devons changer la méthode d'élaboration de la Pharmacopée, c'est désormais une énorme entreprise qui ne peut plus reposer uniquement sur le dévouement et l'abnégation de ses rédacteurs, la pauvreté matérielle insensée des moyens de réalisation et de contrôle. Cette constatation n'est pas nouvelle et plusieurs d'entre nous, ici présents, y ont cherché des remèdes et en ont même proposés sans grand succès.

« Nous constatons que les Etats-Unis et la Grande-Bretagne publient, à la date prévue, une nouvelle édition tous les cinq ans avec des suppléments dans la période intermédiaire. Les Scandinaves font des mises à jour annuelles par des fiches; il en est de même... au Portugal. La Pharmacopée helvétique se tient dans l'actualité par son laboratoire de la Pharmacopée.

« Notre propre système nous condamne à la stérilité. Il repose sur le sens du devoir et le dévouement de chacun de nous qui ne peuvent se manifester qu'en surplus de leurs occupations fondamentales.

« Publier tous les cinq ans une Pharmacopée n'est pas une simple question de prestige national, mais une nécessité pour notre industrie pharmaceutique, qui doit pouvoir s'appuyer sur des normes récentes concurrentielles au niveau le plus élevé, et ceci est urgent, ne serait-ce que pour le Marché Commun et l'organisation de l'Europe.

« En bref, la création du laboratoire de la Pharmacopée s'impose, laboratoire qui aurait, aussi, la garde des étalons internationaux et nationaux (car il y est fait référence de plus en plus, et ceci est net, au prochain Codex).

« Cet organisme, placé sous l'égide du Service Central de la Pharmacie, avec une direction pharmaceutique (étant donné la nature du travail qui doit y être accompli), et doté du personnel qualifié et du matériel nécessaire, aurait pour tâche permanente de rédiger la Pharmacopée. Il ne faut donc pas le confondre avec les organismes de contrôle.

« Est-ce à dire que l'on renoncerait à la collaboration de l'Université, de l'Industrie, de l'Armée, de l'Institut Pasteur, etc... évidemment non. Cette collaboration serait différente; tout le travail préliminaire ayant été exécuté au laboratoire de la Pharmacopée, les Commissions seraient appelées à donner leur point de vue sur l'entrée ou le refus d'un médicament au Codex et confieraient à certains de leurs membres le soin de soumettre à l'épreuve expérimentale certaines propositions du rapporteur et les conclusions seraient examinées ensuite en commun (laboratoire de Pharmacopée et Commissions).

« Apporter une solution concrète au problème que j'ai, une fois encore, évoqué devant vous devrait être, à mon sens, l'objectif primordial de la nouvelle Commission.

« Sans tarder, représentants de l'Administration, de l'Ordre, de l'Université, de l'Industrie devraient se réunir pour examiner comment mener une action énergique pour la réalisation, qui ne saurait plus être éludée ou différée, de cet organisme scientifique et administratif de la Pharmacopée française. Sinon, à bref délai, cette carence serait préjudiciable au Codex, donc à la Santé Publique et à notre pays. »

A la suite de la présentation de ce rapport, la Commission Permanente de la Pharmacopée a émis, à l'unanimité, le vœu que soit modifiée la méthode d'élaboration de la Pharmacopée française. C'était l'aboutissement d'une nécessité ressentie depuis fort longtemps et exprimée à de nombreuses reprises par diverses personnalités représentatives de toute la profession.

Pour que les éditions de la Pharmacopée puissent être réalisées à une cadence souhaitable, il n'était plus possible de continuer à travailler dans les mêmes conditions qu'autrefois.

La méthode française s'est avérée inadéquate et périmée, elle a permis aux Etats-Unis et à la Grande-Bretagne de prendre une avance scientifique et technique au cours de ces dernières années. Signalons, cependant, que la publication de la 8^{e} édition de la Pharmacopée, en juin 1965, a comblé partiellement ce retard, mais une modification de la méthode d'élaboration de la Pharmacopée française était devenue indispensable.

D'autres raisons, sur le plan européen, imposaient également une telle transformation. En effet, une première directive de la Communauté Economique Européenne a été adoptée le 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. Elle est la première étape vers la libre circulation des médicaments, dans les six pays du

Marché Commun. D'autre part, la Pharmacopée Européenne a commencé à être élaborée sous l'impulsion des six, auxquels se sont joints, mais dans le cadre de l'Accord Partiel du Conseil de l'Europe, le Royaume-Uni et la Suisse.

Aussi, la France se doit d'avoir une Pharmacopée nationale parfaitement à jour pour pouvoir présenter des monographies susceptibles d'être défendues sur le plan européen.

I. — L'Adrapharm.

Sa création.

Pour mener à bien ces travaux et réaliser les objectifs que s'était fixé la Commission: avoir une Pharmacopée aussi complète que possible avec des mises à jour fréquentes la maintenant à un niveau technique élevé, il s'est avéré indispensable et urgent de créer un organisme administratif nouveau.

Pour parvenir à ce but avec le maximum d'efficacité, il a été jugé préférable, sur le plan juridique, de constituer une Association déclarée (conforme à la loi de 1901). Par ce moyen, le département des Affaires Sociales peut orienter, à l'aide de contrats qu'il finance, la recherche appliquée à la Pharmacopée.

Cette association permet aussi de renforcer le personnel, le matériel et la documentation du 4e Bureau du Service Central de la Pharmacie et des Médicaments.

Rappelons que c'est ce bureau qui assure le Secrétariat des 15 Commissions de travail de la Pharmacopée et des 4 Commissions du Formulaire National. Il organise les réunions, assure la rédaction et la diffusion des comptes rendus des séances, la coordination indispensable avec les Administrations françaises et les Administrations internationales: Organisation Mondiale de la Santé, Conseil de l'Europe... ainsi qu'avec les divers Organismes privés, notamment l'Association Française de Normalisation. Il établit les liaisons entre les différents intéressés et les commissions de travail. Il est en outre chargé de vérifier la rédaction des monographies qui doivent être unifiées et adaptées au « style Codex », et assure aussi la lecture et la correction des épreuves imprimées.

M. le Professeur Janot souligne toute l'importance du rôle du Secrétariat dans un article des Annales Pharmaceutiques Françaises publié lors de la sortie du premier Supplément de la Pharmacopée Internationale, article dans lequel on peut lire:

« Il est démontré que pour résoudre le problème de l'élaboration d'une Pharmacopée, en plus de la compétence et du dévouement des rédacteurs techniques, il faut un Secrétariat permanent, équipé d'une manière convenable, et jamais détourné de sa mission. »

L'« Association pour le développement de la Recherche appliquée à la Pharmacopée », a été fondée le 25 novembre 1965; sa durée est illimitée, son siège social est à Paris. Ses moyens d'action sont les travaux d'enquête, de documentation et d'études dans tous les domaines qui touchent aux questions à traiter dans la Pharmacopée, elle est désignée par le sigle ADRAPHARM. Elle fut parmi les dernières à être constituées, au moins dans le cadre et avec les caractéristiques qui sont les siennes. En effet, peu de temps après sa fondation, un décret du Premier Ministre, pris à la demande de la Cour des Comptes, interdisait la création d'associations dont les moyens financiers principaux provenaient de subventions de l'Etat.

Elle se compose de« membres fondateurs » et de « membres de droit », qui sont les membres titulaires et correspondants de la Commission Permanente de la Pharmacopée; elle comprend aussi des « membres bienfaiteurs » et « adhérents ». Administrée par un Conseil, composé de vingt-neuf personnes au maximum, l'Association est présidée par le Chef du Service Central de la Pharmacie et des Médicaments.

L'Assemblée générale fait appel à l'ensemble de tous les membres de l'Association. Elle doit se réunir au moins une fois par an.

L'ADRAPHARM a reçu, sous forme de subvention, un crédit de 500 000 francs inscrit au budget 1966 et une somme identique en 1967 et en 1968. Cette forme particulière d'attribution de fonds publics permet une grande souplesse et évite les retards considérables prévisibles dans les versements à effectuer aux bénéficiaires des contrats de recherche.

A cette contribution de l'Etat, qui a permis la naissance et le fonctionnement de l'ADRAPHARM, s'est ajoutée la contribution volontaire de la profession. Ce complément de financement, par les établissements pharmaceutiques qui vont être largement bénéficiaires de l'activité de cette association, est maintenant acquis et délimité, mais il restera irrégulier et difficilement prévisible. Les fabricants ont, en effet, la possibilité de s'inscrire comme membres bienfaiteurs de l'ADRAPHARM en versant une cotisation annuelle de mille francs au minimum.

En 1966, l'Association comprenait 55 membres bienfaiteurs, ce chiffre s'est élevé à 99 pour l'année 1967, dont 57 nouveaux. Au contraire, le nombre des membres adhérents est passé de 14 en 1966 à 9 en 1967.

Les pharmaciens d'officine contribuent également, mais sous une forme indirecte, à alimenter le budget de l'ADRAPHARM.

Le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, sur instruction du Ministre des Affaires Sociales, a modifié le prix de la 8e édition de la Pharmacopée. L'ouvrage qui était vendu aux pharmaciens à son prix de revient, a subi une majoration, son prix est passé de 65 francs à 150 francs. La différence est versée à l'ADRAPHARM. Cette augmentation se justifie, le Codex est obligatoire depuis le 1er juillet 1965, les retardataires se trouvent donc pénalisés par leur faute.

Le Ministre des Affaires Sociales a également décidé qu'une somme de dix francs, versée à l'ADRAPHARM, viendrait majorer le prix de chaque exemplaire du Supplément à la Pharmacopée 1965 sorti des presses en mars 1968.

Les contrats de recherche.

Le rôle principal de l'ADRAPHARM est le financement de contrats de recherche qui doivent permettre une élaboration et une remise à jour plus rapide de la Pharmacopée. Les crédits qui sont affectés à l'Association permettent de fournir à la Commission Permanente de la Pharmacopée les moyens de faire effectuer, sous la responsabilité de personnalités scientifiques hautement qualifiées, certaines recherches délicates au point de vue pharmaceutique, sous forme de contrats de recherche particuliers, c'est-à-dire limités quant à l'objet, à la durée et au crédit affecté dans ce but.

Ces contrats sont passés avec divers professionnels, tels que pharmaciens, médecins ou vétérinaires, qui sont spécialement compétents sur des questions précises.

Sur les crédits de 1966, des contrats d'une durée variant de six mois à deux ans, ont été attribués pour l'étude des problèmes suivants:

— Dosages comparatifs de l'héparine.
— Sulfamides antibactériens, antidiabétiques et diurétiques.
— Plantes cardiotoniques - étude électrophorétique et chromatographique.
— Produits d'origine animale: extrait de bile, poudres d'organes.
— Oenologie: monographies diverses.
— Bactéries lactiques et levures.
— Sucs de fruits, sirops de sucs de fruits, extraits de fruits.
— N-Oxydes - uréthanes - glucides.
— Substances minérales. Les eaux. Arsenic. Gel de silice. Kieselghur...
— Vaccin antirougeoleux - Vaccin antiamaril.
— Chromatographies. Nouvelles monographies. Dosage d'alcaloïdes.
— Colorants. Dérivés d'ammonium quaternaire. Résine. Vanilline. Ethylvanilline.
— Hormone parathyroïdienne hypercalcémiante.
— Vaccin contre la grippe. Vaccin poliomyélitique inactivé.
— Vaccin anticoquelucheux.
— Marron d'Inde. Aubépine. Arnica. Grindélia. Menthe. Mélisse.
— Etude des différentes formes galéniques de corticostéroïdes.
— Mise au point d'excipients pour pommades.
— Dosage de l'iode organique.

Les contrats suivants ont été accordés sur les crédits de 1967:

— Mise au point d'une méthode de recherche des Mycoplasmes au cours des essais relatifs au contrôle de la stérilité des médicaments injectables.
— Mise au point de méthodes propres à déceler la présence ou l'absence de Mycoplasmes dans les milieux servant aux cultures de tissus et à la préparation de vaccins contre les maladies à virus.
— Dosage de la Papaïne.
— Etude de la stabilité du soluté de P.A.S.
— Etude comparative des Datura stramonium et D. tatula.
— Etude des substances polyuroniques.
— Mise au point de méthodes générales applicables à l'identification des composés organiques inscrits à la Pharmacopée.
— Radiostérilisation - Détermination des énergies utilisées.
— Radiostérilisation - Détermination de la destruction des germes.
— Révision des monographies des sucs huileux et des huiles médicinales de la Pharmacopée et monographies nouvelles d'huiles utilisées en pharmacie.

Outre ces nouveaux sujets, trois des contrats qui avaient été accordés l'année précédente ont été reconduits, dont celui relatif aux sucs de fruits. L'enquête réalisée sur cette question a révélé l'ampleur et la complexité du problème qui dépasse de loin le cadre des sucs de fruit et concerne en fait les aromatisants naturels et synthétiques.

C'est la Commission Permanente de la Pharmacopée qui étudie les demandes de contrats sur les plans scientifique et technique; elle fournit à l'ADRAPHARM un avis circonstancié sur ces demandes, ainsi qu'un ordre de priorité dans l'attribution éventuelle des fonds. Le Bureau de l'ADRAPHARM statue en dernier ressort pour l'attribution des fonds disponibles.

La révision du classement des contrats selon l'urgence et l'importance du sujet est prévue par la Règlement intérieur de la Commission, car il va de soi que l'antériorité matérielle d'une demande doit céder le pas à une demande postérieure mais présentant une nécessité scientifique ou technique plus impérieuse.

Voici la statistique correspondant aux contrats sollicités au cours de ces deux dernières années:

Contrats	1967	1968
Contrats accordés	19	13
Contrats refusés	9	13
Contrats ajournés	—	3
Contrats retirés	2	1

Comme le montrent les sujets retenus, il s'agit bien de recherche appliquée se rapportant à des questions importantes dans le cadre limité qui est celui de l'ouvrage national de référence. Plusieurs sujets ont été refusés parce qu'ils se rattachaient essentiellement à la recherche fondamentale ou parce qu'ils ne relevaient pas réellement de problèmes de pharmacopée.

Les enquêtes.

Grâce aux possibilités apportées par les crédits dont elle dispose, l'ADRAPHARM a pu s'assurer le concours de pharmaciens et du personnel administratif indispensable. Ces pharmaciens contractuels assurent, en symbiose avec le 4e Bureau du Service Central de la Pharmacie et des Médicaments, le secrétariat de la Commission de la Pharmacopée, les missions d'information pour les Commissions de travail et les rapporteurs ainsi que tous les travaux utiles à la préparation des ouvrages: Pharmacopée Française, Pharmacopée Européenne et Formulaire National.

C'est ainsi que de vastes enquêtes de consommation ont été entreprises à la demande des Commissions, pour connaître l'importance de l'utilisation actuelle d'un certain nombre de produits ayant fait l'objet de monographies dans des éditions antérieures en vue de leur reprise éventuelle dans la 9e édition. Ces enquêtes ont concerné jusqu'à présent plus de 150 substances: produits chimiques, préparations galéniques ou drogues végétales. Elles se poursuivent actuellement. De nombreux producteurs et intermédiaires ont été consultés. Les résultats ont été communiqués aux sous-commissions compétentes de la Pharmacopée.

D'autre part, des enquêtes plus importantes ont été réalisées à la demande de rapporteurs, pour savoir dans quel sens certaines monographies, dont les normes sont particulièrement difficiles à établir, doivent être étudiées. Parmi ces enquêtes d'information on peut citer celles effectuées sur les aromatisants naturels et synthétiques, les poudres d'organes, la silice, l'hyposulfite de magnésium, les sucs huileux, les cotons commerciaux...

II. — Le laboratoire de la Pharmacopée.

Outre les crédits dont elle dispose pour les contrats de recherche et les enquêtes, la Commission Permanente devrait avoir la possibilité de bénéficier d'un laboratoire de la Pharmacopée mis à sa disposition pour reproduire les méthodes décrites et, si nécessaire, en apprécier la qualité.

Le problème de la nécessité d'avoir un laboratoire de la Pharmacopée a été évoqué à plusieurs reprises, et par diverses personnalités, au cours des réunions concernant le changement de la méthode d'élaboration de la Pharmacopée. Le rapport du Secrétaire technique, cité plus

haut, soulignait qu'il était également indispensable d'avoir un laboratoire de la Pharmacopée, la France étant le seul pays en Europe, de niveau social élevé, à ne pas bénéficier d'un tel laboratoire.

M. le Doyen VALETTE déclarait le 24 mai 1965, à l'Académie de Médecine, dans une communication (1):

« L'expansion considérable du nombre de médicaments préparés par l'industrie pharmaceutique et mis à la disposition des cliniciens et des malades fait apparaître, assez fréquemment, à côté de succès thérapeutiques considérables, des effets secondaires ou toxiques que les essais sur l'animal et même les études cliniques préalables ne permettent pas toujours de discerner, et c'est seulement lorsque le médicament est prescrit de manière très extensive que se manifeste le « revers de la médaille » sous ses multiples aspects.

« Ce risque thérapeutique, cette maladie médicamenteuse, fait l'objet d'observations nombreuses chaque fois qu'une nouvelle arme thérapeutique apparaît, et l'on connaît, hélas, quelques exemples de ces médicaments qui, ayant été soumis à une expérimentation rigoureuse sur le plan chimique, pharmacologique, toxicologique et clinique, ont donné lieu à des accidents mortels ou, ce qui est pis encore, à des altérations de l'embryogénèse ayant provoqué des monstruosités graves.

« Or, on sait que le risque médicamenteux peut avoir pour cause soit le malade, soit le médicament lui-même. C'est seulement chez certains malades, en effet, que d'une manière spontanée ou acquise, l'hypersensibilité se manifeste pour une substance chimique déterminée. De nombreux cas d'idiosyncrasie s'expliquent parfaitement aujourd'hui par des déviations, ou des déficiences métaboliques, liées souvent à des facteurs héréditaires ou raciaux.

. . . . . .

« Mais je voudrais surtout appeler l'attention de l'Académie sur l'autre face du problème, je veux dire la part qui revient au médicament lui-même dans le déclenchement des accidents thérapeutiques. On pensera peut-être que, ce faisant, j'aie surtout en vue les médicaments spécialisés, de création récente, ayant obtenu le visa après avoir satisfait à toutes les expertises exigées par le Code de la Santé. Mais la question que je désire aborder se situe sur un plan plus général: elle concerne, en effet, la qualification des médicaments d'usage courant et, de ce fait, inscrits à la Pharmacopée. Il est à remarquer d'ailleurs que, tôt ou tard, sont inclus dans cet ouvrage tous les médicaments qui présentent un intérêt thérapeutique indiscutable à partir du moment où les conditions de leur débit ne sont plus réglementées par un brevet, limitant leur vente sous la forme spécialisée.

« Or, lorsqu'on passe en revue les éditions successives des Pharmacopées, à quelque pays qu'elles appartiennent, on ne peut pas ne pas être frappé par l'évolution des principes qui ont présidé à leur rédaction.

« De moins en moins comparable à un formulaire, la Pharmacopée de notre époque a pris l'aspect d'un traité d'analyse, car elle consacre la plus grande partie de ses monographies à la description des méthodes d'essai et de contrôle et à l'édiction de normes de référence permettant de juger de l'identité et de la pureté des divers médicaments d'usage courant.

« La diversité et la spécialisation des connaissances requises pour la rédaction d'un ouvrage d'une telle ampleur n'a pas besoin d'être soulignée, mais il me paraît nécessaire d'insister sur l'importance des recherches physiques, chimiques, pharmacologiques ou bactériologiques que nécessite la mise au point des monographies successives et l'élaboration des méthodes générales d'analyses avec les nombreuses vérifications expérimentales qu'elles imposent.

---

(1) G. VALETTE. — L'importance de la Pharmacopée dans la limitation du danger thérapeutique. — La médecine praticienne, mars 1967.

« On ne saurait se borner aujourd'hui, pour caractériser un médicament, à la description de ses caractères organoleptiques et de quelques réactions qualitatives; il s'impose, en effet, de définir ses critères physiques et chimiques et d'indiquer avec précision les méthodes qui permettent de vérifier son identité, sa pureté, éventuellement d'apprécier son activité et la limite de sa toxicité sur l'être vivant.

« Pour prendre un exemple, l'essai de la pénicilline (benzyl-pénicillinate de sodium) comporte entre autres la détermination du pH, du pouvoir rotatoire, de la teneur en eau, le dosage par iodométrie et par spectrophotométrie, l'évaluation de la toxicité aiguë chez la souris et de l'activité antibiotique par diffusion ou par turbidimétrie, le contrôle de stérilité et de l'absence de substances pyrogènes, la stabilité à la chaleur. Quand on sait à quel point la présence de traces d'impuretés dans un antibiotique crée de risques pour le malade, de telles exigences de la part de la Pharmacopée ne sembleront pas superflues, mais on conçoit que la rédaction de telles monographies requiert, de la part du rapporteur, autre chose qu'un rassemblement de documents bibliographiques puisés dans les ouvrages ou périodiques scientifiques; il est indispensable, en effet, que les méthodes d'essais préconisées aient été au moins éprouvées, contrôlées et éventuellement corrigées avant d'être présentées aux sous-commissions spécialisées qui auront à se prononcer sur leur admission définitive par la Commission plénière.

« C'est dire l'importance du travail expérimental et des recherches de laboratoire qui sont indispensables à notre époque en vue de l'élaboration de chaque nouvelle édition de la Pharmacopée et je dois rappeler, qu'en raison des progrès accélérés de la science et des techniques, il est apparu nécessaire qu'une nouvelle édition de la Pharmacopée fût publiée tous les cinq ans.

« Il faut rendre justice aux éminentes personnalités, de diverses appartenances, médicale, pharmaceutique, vétérinaire ou administrative, qui consacrent leur activité, et de manière entièrement bénévole, à l'œuvre de la Commission de la Pharmacopée et la font bénéficier de leurs compétences respectives. Mais, en revanche, il est permis de déplorer que cette même Commission soit dépourvue des moyens matériels qui lui sont nécessaires pour la réalisation des recherches expérimentales auxquelles nous avons fait allusion plus haut. La Commission de la Pharmacopée française n'a pu, jusqu'à présent, mener à bien sa mission qu'en faisant appel aux concours de laboratoires universitaires, hospitaliers, industriels ou aux laboratoires du Service de Santé des Armées. Cette solution de fortune, pour précieuse qu'elle ait été, n'est plus de mise à notre époque, et il nous paraît indispensable que les Pouvoirs publics se penchent avec intérêt sur le problème que nous soulevons et qui concerne, non pas seulement la profession pharmaceutique, mais la Santé publique sous tous ses aspects.

« Je ne pense pas qu'il puisse nous être rétorqué qu'en raison de l'existence d'une Pharmacopée internationale et, plus récemment, d'une Pharmacopée Européenne apparue nécessaire à la suite de la signature du Traité de Rome, la Pharmacopée française n'a plus désormais qu'à confier à des organismes supranationaux la mission qui lui était jusqu'alors impartie.

« Je répondrais alors que nous ne sommes pas encore arrivés à l'époque d'un œcuménisme thérapeutique qui, pour paraître logique à certains sur le plan scientifique n'en est pas moins critiquable sur le plan humain.

« En tout état de cause, le travail de ces Pharmacopées supranationales sera le fruit de la collaboration des représentants et des experts de différents pays, et la Convention de la Pharmacopée Européenne ne prévoit d'ailleurs pas la suppression des Pharmacopées nationales.

« Je vous demande, Mes Chers Collègues — mais suis-je bien sûr de votre réponse — s'il vous paraît souhaitable que les experts français soient un jour condamnés, au rôle de spectateurs au sein de ces réunions internationales et se trouvent dans l'impossibilité d'apporter leur contribution aux travaux qui sont effectués dans les laboratoires officiels des pays voisins.

« Si l'on admet, comme nous avons essayé de le démontrer, que la Pharmacopée est un élément de sauvegarde indispensable, capable de prévenir dans une large mesure les dangers d'ordre thérapeutique, si l'on admet, d'autre part, que la Pharmacopée française a, par sa haute tenue scientifique, servi le prestige de notre pays, il importe que les Pouvoirs publics ne refusent pas à la Commission de la Pharmacopée l'inscription au budget des subventions qui lui sont nécessaires pour appuyer ses travaux sur des moyens scientifiques dignes de notre pays et dignes de notre temps. »

On peut lire dans le compte rendu de cette réunion la conclusion suivante:

« A la suite de cette communication, soucieuse de maintenir et de renforcer la sécurité dans le domaine thérapeutique, en un temps où les médicaments sont de plus en plus nombreux, l'Académie nationale de Médecine a émis le vœu suivant: « que la Commission chargée de l'élaboration de la Pharmacopée française dispose désormais de moyens d'études et de recherches, faute desquels elle serait dans l'impossibilité de poursuivre sa mission et qu'à cet effet soit créé un laboratoire de la Pharmacopée qui aurait pour rôle:

1) d'une part, d'effectuer le contrôle des méthodes d'essais physiques, chimiques, bactériologiques et pharmacologiques des médicaments inscrits à la Pharmacopée, de poursuivre toutes les recherches nécessaires à leur amélioration et à la mise au point éventuelle de nouvelles méthodes;

2) d'autre part, de préparer et de vérifier les étalons nationaux à partir des étalons internationaux détenus par l'Organisation Mondiale de la Santé, d'en assurer la conservation et la distribution. »

La question du laboratoire de Pharmacopée est délicate et difficile. Elle n'est pas encore résolue et il ne nous appartient pas de porter un jugement de valeur sur cet important problème. Nous sommes actuellement en présence de deux points de vue différents:

— la création d'un grand laboratoire de recherche aussi bien fondamentale qu'appliquée, c'est l'opinion que nous venons de voir exposée dans le texte de M. le Doyen VALETTE;

— la réalisation d'un laboratoire de vérification avec trois ou quatre techniciens spécialisés. C'est ce qui existe dans les autres pays européens, notamment en Grande-Bretagne, en Allemagne, en Belgique, en Suisse et récemment à Strasbourg pour la Pharmacopée Européenne. En Hollande, c'est le laboratoire de contrôle et en Italie, l'Institut Supérieur de Santé qui assument le rôle de laboratoire de Pharmacopée. En tout état de cause, les spécifications de la Pharmacopée étant opposables, il est indispensable qu'elles puissent être réalisées par tout laboratoire normalement équipé, et pas seulement par des laboratoires possédant des techniciens et un matériel spécial.

Si cette seconde solution était adoptée, avec la nouvelle méthode d'élaboration de la Pharmacopée, après les éventuelles enquêtes demandées, les éventuels contrats de recherche, l'étude et la rédaction de la monographie par le rapporteur et son examen par la sous-commission technique, le laboratoire interviendrait en dernier lieu pour refaire tous les essais proposés. Par une vérification technique réelle des monographies, des erreurs éventuelles pourraient être dépistées: erreurs de

prises d'essai, de dilution, de formule de calcul, de réactifs... De telles erreurs, insidieuses, interviennent parfois à la suite de retouches successives en commission. Le laboratoire devrait donc attirer l'attention de la Commission et des rapporteurs sur les cas où, après examen de routine des monographies, articles et rubriques diverses, il rencontre des difficultés pour effectuer les essais qui sont prescrits.

Nous ne pouvons clore ce chapitre sans indiquer qu'un arrêté du Ministre de l'Instruction publique du 22 mai 1922 avait désigné, comme laboratoire officiel de la Commission Permanente de la Pharmacopée, le Laboratoire national de contrôle des médicaments, actuellement fusionné avec le Laboratoire national de la Santé Publique depuis 1955.

Devant le développement des sciences pharmaceutiques, la Commission a été obligée de faire appel, dès 1943, à d'autres laboratoires officiels spécialisés: le laboratoire central du Ministère de la Santé et de l'Académie de Médecine, le laboratoire de pharmacologie de la Faculté de médecine de Paris. En 1952, la Commission s'est assuré le concours des laboratoires centraux de l'Armée, des Hôpitaux de l'Assistance publique, de l'Institut Pasteur, des diverses facultés... Enfin des laboratoires privés sont également mis à contribution pour de nombreuses questions et en particulier pour les études relatives aux médicaments nouveaux mis au point dans l'industrie française.

La participation de tous ces organismes à l'élaboration de la Pharmacopée s'avère de plus en plus nécessaire et même indispensable, en raison de l'ampleur et de la variété des travaux à entreprendre. Elle ne peut cependant empêcher d'envisager également la nécessité de la création d'un laboratoire de la Pharmacopée.

CHAPITRE IV

SUR LE PLAN ADMINISTRATIF

I. — Maintenir le système Pro-Pharmacopea.

Afin de suivre de façon constante l'évolution thérapeutique, il faut continuer à maintenir le système Pro-Pharmacopea avec enquête publique dont nous avons parlé dans la seconde partie de cette étude. Aussitôt que l'intérêt thérapeutique d'un médicament est admis, il doit pouvoir être examiné par la Commission du Recueil des Médicaments Nouveaux et adopté pour être publié à la rubrique Pro-Pharmacopea des Annales pharmaceutiques.

La publication de ces monographies qui, selon M. le Professeur JANOT (1):

« constituent le « Pré-Codex », stage intermédiaire de « réflexion » avant l'inscription définitive au Journal officiel, stage indispensable devant une thérapeutique souvent déréglée, amenant la disparition, en moins de cinq années, d'un produit dont on clamait la valeur incomparable »

présente un double intérêt.

D'une part, elle permet de réaliser une enquête publique avant l'établissement des normes définitives qui figureront à la Pharmacopée et deviendront alors obligatoires.

D'autre part, elle permet de suivre la découverte en matière de médicament sans risquer de favoriser certaines thérapeutiques d'avant-garde insuffisamment éprouvées et évite ainsi d'inscrire à la Pharmacopée des médicaments qu'on serait obligé de très vite abandonner.

A ce propos, on pourrait reprendre les termes du Doyen ROUSSY, dans la préface de l'édition de 1937:

« Mais l'on ne saurait oublier que, par définition, la Pharmacopée enregistre et ne prophétise pas. Elle appartient au passé dont elle entérine les conquêtes, et au présent dont elle accepte et recueille non les hypothèses mais les certitudes. »

(1) M.-M. JANOT. — Editorial des Annales Pharmaceutiques Françaises. — Janvier 1951.

Outre les monographies étudiées pai la Commission du Recueil des Médicaments Nouveaux et publiées à la rubrique Pro-Pharmacopea des Annales Pharmaceutiques, qui ne sont pas reprises à la Pharmacopée et dont nous avons déjà parlé, il arrive parfois qu'au moment de l'étude de la monographie le produit ne soit déjà plus commercialisé. Le cas s'est présenté une fois lors de l'établissement de la 8e édition. Il s'agissait de la Carbomycine dont l'exploitation avait été abandonnée par le laboratoire fabricant. Un autre exemple peut être cité avec le « Carbromal ». Inscrit sur la liste des produits nouveaux à étudier pour la 9e édition, le rapporteur a signalé, lors de la présentation de la monographie, que le produit n'était plus exploité.

II. — Rythme de l'édition et présentation de l'ouvrage.

Avec l'évolution actuelle, la Pharmacopée pour être vraiment utile, doit être fréquemment mise à jour, aussi deux propositions ont-elles été formulées dans ce but:

— prévoir des éditions beaucoup plus rapprochées, c'est-à-dire, régulièrement, une édition tous les cinq ans avec des suppléments dans l'intervalle comme la British Pharmacopea et l'United States Pharmacopea,

— ou adopter, et c'est le vœu de plusieurs utilisateurs de la Pharmacopée, un système de fiches mobiles permettant une mise à jour rapide.

Si cette dernière solution est séduisante, elle présente cependant des inconvénients: il ne faut pas oublier que la Pharmacopée est un texte réglementaire, obligatoire. L'expérience prouve que la publication, avec mise à jour permanente par système de fiches, malgré certains avantages, n'est pas la solution idéale. Le nombre des intéressés qui tiennent à jour de telles publications est infime, à telle enseigne que devant la carence des abonnés, les éditeurs de certains grands ouvrages juridiques ou encyclopédiques sur fiches ont dû organiser des services tournants de mise à jour à domicile.

D'autre part, un problème de droit se pose aussi. La fiche perdue, ou celle que la poste n'aura pas fait parvenir, empêche de conserver toute sa valeur impérative à l'ouvrage, et il pourrait être invoqué, de bonne ou de mauvaise foi, « que l'on ignorait la loi », et que le texte de la publication n'a pas été officiellement communiqué. Signalons enfin que les Pharmacopées nordiques, qui avaient adopté le système de fiches, ont été amenées à l'abandonner en raison justement de ces inconvénients.

CHAPITRE V

SUR LE PLAN INTERNATIONAL

La Pharmacopée Européenne.

Une unification universelle des formules des médicaments les plus importants a été tentée, à plusieurs reprises, sans grand succès, depuis la fin du XVII[e] siècle.

Les premières tentatives d'unification émanent d'initiatives privées d'auteurs qui agissent à titre personnel. Elles aboutissent, à la suite de travaux de compilations considérables, tendant à réunir les formules utilisées dans divers pays, à l'établissement d'ouvrages qui, malgré une volumineuse documentation, ne peuvent avoir aucune valeur juridique. Parmi les ouvrages les plus importants on peut citer la « Pharmacopée Universelle » de Lémery (1690), la « Pharmacopée Universelle » de James (1747), la « Pharmacopée Universelle raisonnée » du médecin londonien Quincy, traduite en français en 1749 et la « Pharmacopée Universelle » de Jourdan (1828).

Dans la seconde moitié du XIX[e] siècle, un grand nombre de pharmaciens de différents Etats européens souhaitent vivement la réalisation d'une Pharmacopée universelle ou internationale. Le Congrès international de Pharmacie de 1865 préconise la création d'une Pharmacopée ayant valeur impérative dans tous les pays participants. La question est à l'ordre du jour du Congrès de Londres de 1874, mais on peut lire dans la conclusion du compte rendu de cette réunion que, « finalement on estime qu'une œuvre telle qu'une Pharmacopée universelle est d'une conception trop grande, et même que c'est une impossibilité, une utopie. » (1)

Au début du siècle, sur initiative du Gouvernement belge, d'autres tentatives sont faites pour l'unification des médicaments héroïques au cours des conférences internationales de 1902 et de 1925, qui aboutissent aux Arrangements de Bruxelles en 1906 et à la Convention

(1) Répertoire de pharmacie 1881, p. 501.

internationale de Bruxelles de 1929. Plusieurs pays adhèrent à cette Convention, mais le résultat escompté, c'est-à-dire l'établissement de la base des premiers éléments d'une pharmacopée commune ayant force de loi, n'est pas obtenu.

La tentative d'unification entreprise par l'Organisation Mondiale de la Santé, qui vient de publier la 2e édition de la Pharmacopée Internationale sous le titre mieux approprié de « Spécifications pour le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques », mérite d'être soulignée. Certes, cette Pharmacopée ne peut être imposée aux nations, ce n'est d'ailleurs pas son but puisqu'elle n'a pas de statut légal, mais elle n'en demeure pas moins une source précieuse de renseignements techniques et scientifiques de très haute valeur. Elle tend à servir de base à tous les pays possédant une Pharmacopée nationale, pour l'établissement des normes nationales obligatoires; c'est l'objectif de l'Organisation Mondiale de la Santé tel qu'il est défini dans la résolution de la 3e Assemblée Mondiale de la Santé.

C'est au cours de ces dernières années, et sur initiative française, que le pas va être franchi des Pharmacopées Nationales à une Pharmacopée Européenne.

Un premier rapport français est présenté en juillet 1951, dans le cadre du Pacte de Bruxelles, établi le 17 mars 1948, et qui réunit les cinq pays suivants: la Belgique, la France, le Luxembourg, les Pays-Bas et le Royaume-Uni. Ce rapport a pour titre: « *Rapport national présenté par la délégation française pour l'établissement entre les Pharmacopées des pays signataires d'une unification des normes des produits de base, des formules des préparations galéniques et des méthodes générales d'analyses* ». Il propose l'établissement de normes communes pour un certain nombre de médicaments essentiels.

En novembre 1952, la France présente à Luxembourg un second rapport, le « *Memorandum relatif au problème de l'unification des Pharmacopées* », repris en Annexe IV à cette étude. Ce texte capital énonce les arguments qui militent en faveur d'une unification à l'échelle européenne et apporte une mise au point précise en situant le problème par rapport aux participants eux-mêmes d'une part, et par rapport à la 1re édition de la Pharmacopée Internationale que vient de publier l'Organisation Mondiale de la Santé, d'autre part. Il prévoit, dans ses grandes lignes, la structure de l'Organisme indispensable à la réalisation d'une Pharmacopée Européenne.

Cependant, les propositions françaises sont rejetées par le Comité de Santé Publique du Pacte de Bruxelles en avril 1953.

Une période de dix années s'écoule, pendant laquelle un groupe de travail formé de représentants des Pharmacopées nationales des Etats de l'Union Européenne Occidentale (les cinq du Pacte de Bruxelles auxquels se sont joints, en 1954, l'Italie et la République Fédérale

d'Allemagne), procède à l'élaboration des spécifications pour 135 médicaments de base, destinés aux premiers secours de la défense civile. Ce groupe de travail termine ses travaux en juillet 1962, mais avant de disparaître, propose l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne établie par un accord international.

Au même moment, se produit un événement qui va complètement modifier les données du problème.

Dans une réunion tenue à Bruxelles, le 22 janvier 1963, les experts désignés par les Gouvernements des six Etats membres de la Communauté Economique Européenne (C.E.E. ou Marché Commun) étudient, dans le cadre des directives pour la réglementation des médicaments, la création d'une Pharmacopée Européenne.

Cette réunion a pour but d'examiner:

1) l'utilité et l'intérêt d'établir une Pharmacopée commune aux six Etats membres;
2) l'opportunité de cette création;
3) les moyens d'aborder ce travail:
   - programme des études,
   - formation de groupes spécialisés, etc...
4) la fixation des délais dans le temps pour cette réalisation;
5) la détermination de l'envergure qu'il serait envisagé de donner à cette Pharmacopée;
6) le budget à prévoir pour cette réalisation.

Les diverses délégations présentes font connaître leur position et expriment, à l'unanimité, l'intérêt qu'elles portent à la création d'une Pharmacopée commune.

Il est rappelé, au cours de cette réunion, que quelques travaux ont déjà été entrepris dans le cadre du Conseil de l'Europe (Accord Partiel), mais ces travaux sont lents. Par ailleurs, aucune garantie n'est donnée quant à l'acceptation par les Gouvernements des normes établies. Il est aussi précisé que pour les six pays, la création de cette Pharmacopée doit permettre la réalisation d'une des étapes du Marché Commun, notamment dans le domaine de la libre circulation des médicaments. Il est jugé indispensable d'avoir des normes communes pour les médicaments, afin de supprimer, pour les fabricants, les entraves qui subsisteraient sans cela et de leur permettre d'obtenir ainsi l'autorisation de mise sur le marché, valable entre les pays membres de la Communauté Economique Européenne.

Finalement, la décision est prise de créer une Pharmacopée commune aux six pays du Marché Commun. Il est également décidé que l'ouvrage communautaire devra être établi avant 1968.

Cette nouvelle situation était connue du Secrétariat Général du Conseil de l'Europe qui souhaitait, lui, l'établissement d'une Pharmacopée pour les sept pays de l'Accord Partiel, avec possibilité éventuelle de participation postérieure des autres Etats Membres, plusieurs d'entre eux ayant d'emblée manifesté le désir de participer aux travaux d'élaboration de l'ouvrage européen, notamment l'Autriche, la Grèce et la Suisse.

Au mois d'avril 1963, se tenait à Rome une réunion du Sous-Comité des Questions Pharmaceutiques du Conseil de l'Europe, auquel s'étaient joints les délégués mandatés des Commissions de Pharmacopée nationale. En fait, le seul problème qui se posait était de savoir si la Grande-Bretagne acceptait de se joindre aux Six, déjà d'accord dans le cadre de la Communauté Economique Européenne. Le Royaume-Uni avait envoyé à Rome la délégation la plus nombreuse, qui, non seulement acceptait de participer aux travaux, mais prenait aussi l'engagement de rendre les spécifications obligatoires dans son pays. Cette décision était confirmée au cours de la réunion des 25, 26 et 27 juin à Paris. Les travaux de cette session ont abouti à l'établissement d'un texte (instrument juridique et ébauche de plan de réalisation), indispensable à une réalisation rapide et concrète du projet.

L'instrument juridique est une « Convention internationale » rédigée en 17 articles, dont le texte est repris en Annexe V à cette étude. Elle prévoit:

— la création d'une Commission Européenne de Pharmacopée, sa composition, ses attributions, son fonctionnement et son siège (Strasbourg);

— la création d'un secrétariat permanent de la Commission;

— certaines dispositions concernant les relations avec les autres organes du Conseil de l'Europe, l'adhésion des nouveaux membres, les applications territoriales et quelques autres détails secondaires.

A ce projet est joint un « Plan d'établissement progressif d'une Pharmacopée européenne » — qui est une espèce d'exposé des motifs — ou plutôt, une sorte de règlement intérieur établi à la demande de certaines délégations. Dans ce plan apparaît, surtout, en dehors des éléments administratifs de fonctionnement, une ébauche d'organisation technique et la décision de créer un laboratoire européen de Pharmacopée, considéré comme indispensable par toutes les délégations.

En ce qui concerne l'état d'avancement des travaux de la Pharmacopée Européenne, on peut aujourd'hui faire le point de la manière suivante:

La Convention a été établie, dans sa forme définitive, le 22 juillet 1964. Elle est maintenant signée et ratifiée par toutes les parties contractantes, c'est-à-dire les six pays du Marché Commun, plus la Suisse et le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord.

La Commission, composée de délégations nationales dont les membres sont nommés par les parties contractantes, est placée sous l'autorité du « Comité de Santé Publique ». Chaque délégation comprend trois membres au maximum, un nombre égal de membres suppléants ayant des compétences similaires peut être désigné par les Parties contractantes. Chaque délégation quel que soit le nombre de ses membres ne dispose que d'une seule voix (1).

Toutes les décisions prises par la Commission, autres que celles se référant à des questions techniques ou de procédure, doivent obligatoirement faire l'objet d'une approbation par le Comité de Santé Publique. C'est également ce dernier qui fixe, sur le vu des recommandations de la Commission, les délais dans lesquels les décisions d'ordre technique relatives à la Pharmacopée Européenne devront être mises en application sur les territoires des Parties contractantes (article 4 de la Convention).

Pour toutes les questions techniques, y compris l'ordre dans lequel elle prépare les monographies à inclure dans la Pharmacopée Européenne, la Commission prend ses décisions à l'unanimité des voix exprimées et à la majorité des délégations ayant droit de siéger à la Commission (article 7 de la Convention). Toutes les autres décisions sont prises à la majorité des deux tiers des voix exprimées et à la majorité des délégations ayant droit de siéger.

Le premier Président de la Commission Européenne de Pharmacopée a été M. le Professeur MARINI-BETTOLO, Directeur de l'Institut Supérieur de Santé de Rome. Elu en juillet 1964 pour une période de trois ans, mais non renouvelable, il a été remplacé par M. le Professeur STAINIER de Liège en mars 1968. La durée du mandat du premier Président a été comptée à partir de la date d'entrée en vigueur du règlement intérieur de la Commission et non à partir de la date de son élection.

Deux vice-présidents ont été nommés en mars 1965, le Professeur VOGELENZANG des Pays-Bas et le Professeur CASTILLE de Belgique.

Quinze groupes d'experts ont été constitués, comportant chacun un ou deux représentants de chaque pays, mais la représentation des parties contractantes au sein de ces groupes n'est pas fixe. Les experts dépendent du Secrétariat du Conseil de l'Europe qui les convoque suivant les nécessités; ils sont cependant désignés à partir d'une liste établie par les autorités nationales, qui font naturellement des suggestions. Les experts sont choisis par la Commission en raison de leur compétence et sans égard à leur nationalité. La durée de leur mandat est fixée à cinq ans et ce mandat est renouvelable. Il est précisé dans la

---

(1) En 1968, la délégation française est composée de M. le Professeur JANOT, Chef de délégation, MM. PAUL et LALANNE. Les membres suppléants sont MM. les Professeurs DUQUENOIS et JAULMES, et M. NICAISE.

Convention que chaque groupe d'experts est présidé par un membre de la Commission, sauf exception qui sera approuvée par la Commission.

Les quinze groupes d'experts actuellement constitués sont indiqués ci-dessous avec le nom des présidents actuels et leur nationalité.

Méthodes générales d'essais et d'analyses:

Groupe 1 — Méthodes biologiques et statistiques, Docteur Hartley (Grande-Bretagne).

Groupe 2 — Méthodes chimiques, Professeur Vogelenzang (Pays-Bas).

Groupe 3 — Nomenclature et rédaction, Docteur Lalanne (France).

Groupe 4 — Méthodes physico-chimiques, Professeur Buchi (Suisse).

Groupe 5 — Réactifs, Professeur Castille (Belgique).

Etude des substances utilisées comme médicaments:

Groupe 6 — Produits biologiques, Docteur Hartley (Grande-Bretagne).

Groupe 7 — Antibiotiques, Docteur Hartley (Grande-Bretagne).

Groupe 8 — Pansements et Ligatures, Professeur Penso (Italie).

Groupe 9 — Chimie inorganique, Professeur Calo (Italie).

Groupe 10 — Chimie organique — Produits synthétiques, M. Johnson (Grande-Bretagne).

Groupe 11 — Chimie organique — Produits naturels, Professeur Janot (France).

Groupe 12 — Pharmacie galénique, Docteur Krebs (R.F. d'Allemagne).

Groupe 13 — Pharmacognosie, Professeur Mirimanoff (Italie).

Groupe 14 — Composés radio-actifs, Professeur Guillot (France).

Groupe 15 — Sérums, vaccins et produits du sang, Professeur Penso (Italie).

Le Secrétariat technique de la Commission Européenne de Pharmacopée est dirigé, depuis janvier 1965, par M. Grainger, de nationalité britannique, actuellement assisté de deux autres pharmaciens: Mlle Estoppey, de nationalité suisse, et M. Schorn, de nationalité allemande.

Un laboratoire européen, inauguré le 18 avril 1967, est actuellement installé au dernier étage du nouvel immeuble de la Faculté de pharmacie de Strasbourg. Le chef de ce laboratoire est un pharmacien de nationalité belge, M. Bontinck. Il dépend du Secrétariat technique de la Commission.

Le premier volume de la Pharmacopée Européenne doit paraître incessamment, il est actuellement en cours d'impression. Les éditions française et anglaise, ces deux langues étant les langues officielles du Conseil de l'Europe, seront imprimées en France.

Le volume I de la Pharmacopée Européenne sera divisé de la façon suivante:

— Préface.
— De la Convention de la Pharmacopée Européenne.
  — Commission Européenne de Pharmacopée.
  — Groupes d'experts.
— Prescriptions générales.
— Table des poids atomiques.
— Méthodes d'analyses.
  — Méthodes physiques et physico-chimiques.
  — Méthodes chimiques.
  — Volumétrie.
— Réactifs et indicateurs.
— Monographies.
— Table des matières.

Les monographies sont actuellement ainsi réparties entre les différentes disciplines:

— Chimie inorganique: 26.
— Chimie organique-Produits synthétiques: 16.
— Chimie organique-Produits naturels: 16.
— Pharmacognosie: 18.

Les textes des monographies du volume I ont été définitivement adoptés au cours des 10e, 11e et 12e sessions de la Commission Européenne de Pharmacopée, tenues à Strasbourg de juillet 1967 à mars 1968. En juillet 1967, les différents groupes d'experts avaient tenu 74 réunions et 152 projets de monographies avaient été rédigés. Sur ces 152 monographies, 76 seulement seront publiées dans le premier volume, les autres ne sont pas terminées ou n'ont pas encore été adoptées.

Il est important de préciser que toutes les monographies admises dans la Pharmacopée Européenne sont, *ipso facto*, reconnues comme normes nationales dans chacun des pays membres.

Il faut cependant souligner que la Pharmacopée Européenne ne supprime pas les Pharmacopées nationales. Celles-ci peuvent conserver des monographies particulières dont l'inscription à la Pharmacopée Européenne n'est pas envisagée, ou encore des monographies qui n'ont pas été acceptées à l'unanimité et ne peuvent donc pas figurer à la Pharmacopée Européenne.

On doit aussi rappeler que chaque pays possède la possibilité, sur le plan technique, de disposer du droit de veto. Il semble que jusqu'à présent ce droit ne se soit pas exercé officiellement. Mais il s'est manifesté des oppositions sous forme « d'objections » qui ont abouti, en fait, au même résultat, ou du moins, ont nécessité le renvoi aux groupes d'experts pour nouvel examen.

Le deuxième volume est actuellement en cours d'élaboration. Il comportera les monographies de sérums et de vaccins, d'antibiotiques, de pharmacie galénique et un certain nombre de monographies dont l'étude n'a pu être terminée en temps voulu pour inclusion dans le volume I.

Sur le plan européen, il reste encore beaucoup à faire en raison de l'ampleur de la tâche entreprise et de bien des particularismes nationaux à vaincre. Cependant, on peut se permettre maintenant d'envisager l'avenir avec optimisme si l'on tient compte de l'importance des réalisations déjà faites et des résultats obtenus.

Certes, au cours de ces quatre premières années de travail, les experts européens et la Commission ont rencontré de nombreuses difficultés, mais elles ne sont pas toutes insurmontables. Les plus importantes sont dues à la différence des législations dans les pays signataires de la Convention, en particulier en ce qui concerne la portée du champ d'application des monographies de la Pharmacopée Européenne. Sont-elles applicables à l'échelon du contrôleur officiel seulement ou doivent-elles être également appliquées au fabricant comme c'est le cas en France? Il va sans dire qu'une méthode qui peut se justifier à l'échelon d'un contrôle officiel ne peut être imposée comme « contrôle de routine » des matières premières et du produit terminé au stade de la fabrication pour des raisons de rendement industriel.

Cependant, la publication très prochaine du volume I de la Pharmacopée Européenne peut être considérée comme une réussite, tous les participants s'efforçant au mieux d'aplanir les difficultés et collaborant avec la meilleure volonté à la réalisation de l'entreprise commune.

CONCLUSION

Au cours de cette étude, nous avons décrit par étapes successives les éléments les plus caractéristiques des problèmes essentiels qui se rattachent à la notion de Pharmacopée. Nous avons essayé de le faire avec pragmatisme, sans prétendre à une étude exhaustive, mais en cernant au plus près l'ensemble des questions que cette notion recouvre. Nous avons indiqué des solutions constructives qui sont adoptées ou peuvent être envisagées pour accentuer le caractère scientifique et technique de la Pharmacopée et lui permettre ainsi de s'adapter aux découvertes tout en favorisant l'expansion de l'industrie pharmaceutique française. Nous avons également donné des possibilités d'adaptation de l'ouvrage à l'échelon de l'officine, car la Pharmacopée doit continuer à rester le lien essentiel commun à toutes les branches d'activité de la profession pharmaceutique.

Pour terminer, nous voulons conclure sur des perspectives d'avenir.

A travers l'histoire des Pharmacopées, nous avons pu constater que ces ouvrages suivent l'évolution des sciences, mais aussi et parallèlement celle des civilisations, des Etats ou même parfois des régions politiques.

Réalisées à partir des formules secrètes de la médecine sacerdotale et des formules d'Orient (Grabadin...), les premières Pharmacopées d'Europe, très rapidement, n'arrivent plus à satisfaire aux exigences des médecins et aux conditions locales de toutes les régions et de tous les pays d'Europe. Ces ouvrages sont bientôt adaptés au niveau des provinces, et ensuite unifiés à l'échelon régional, puis national avant de tendre vers une unification internationale et même universelle.

Nous vivons actuellement la première étape d'une unification à l'échelon européen, huit pays ayant signé la Convention relative à l'établissement d'une Pharmacopée Européenne. Si l'on envisage que la possibilité de participation est prévue par la Convention pour tous les Etats membres ou non du Conseil de l'Europe et qu'un délégué de la Pharmacopée nordique, commune aux cinq pays scandinaves, assiste en tant qu'observateur aux réunions de la Commission Européenne, il est permis d'espérer que dans quelques années, la Pharmacopée Européenne en sera pas limitée à l'Europe Occidentale, mais groupera tous les pays de ce continent.

Cette unification européenne pourra être le prélude à une unification universelle réelle. Le nombre de produits chimiques nouveaux introduits en thérapeutique et faisant l'objet d'un commerce international ne cesse d'augmenter. On peut donc prévoir que l'unification de la préparation, mais surtout du contrôle, de ces produits de plus en plus actifs et qui, le plus souvent, ne sont pas dépourvus de danger, se réalisera à un niveau international dans un avenir qui n'est peut-être pas très lointain.

En fait, il est relativement facile, et certainement utile, d'unifier ce qui est commun. Mais serait-il vraiment souhaitable qu'il n'y ait plus dans le monde qu'une seule Pharmacopée ? En ce qui nous concerne nous ne le pensons pas. Certes, il y a un intérêt réel à unifier les grands groupes de médicaments utilisés par tous, depuis les drogues connues dans l'Antiquité et leurs principes curatifs jusqu'aux substances les plus récentes de la chimie de synthèse. Mais convient-il vraiment de se priver de ce qui n'est pas commun et de se dépouiller de cette matière thérapeutique constituée par l'apport des siècles, comme par les connaissances et les possibilités spécifiquement nationales ? Ce dépouillement n'est-il pas un appauvrissement et n'écarte-t-il pas parfois des originalités séduisantes au seul profit d'un principe d'unification ?

On ne peut certes prévoir l'évolution de la médecine mais, dans la conjoncture actuelle, on peut dégager que les effets secondaires des médicaments actifs conduisent déjà certains thérapeutes à revenir à des médicaments plus simples, faisant appel à des drogues de la matière médicale et à des produits d'origine naturelle. Ce mouvement de retour vers une médecine traditionnelle a été illustré ces dernières années par certains ouvrages, dont ceux de M. le Doyen Binet dans l'un desquels on peut lire (1) :

« Il faut toujours revenir à la Nature pour s'assurer de la Vérité ».

« Je pense que la médecine dite des simples est encore capable de rendre de réels services ».

La revalorisation de la phytothérapie est d'ailleurs favorisée par une connaissance plus approfondie des composants actifs des plantes. Certaines drogues, telles que l'artichaut et le frêne, qui figuraient dans la première édition de notre Pharmacopée, après avoir été abandonnées pendant plus d'un siècle, ont fait leur réapparition dans l'édition de 1965. La connaissance des principes actifs du Khella et du Rauwolfia a conduit à une réutilisation de ces drogues déjà employées quelque dix mille ans avant J.C. ainsi qu'en témoignent des textes hiéroglyphiques trouvés dans des tombeaux égyptiens.

Dans le même sens, on constate le succès grandissant de nouvelles formes de médecine dont la plus connue est l'homéopathie. Le retour à ces médications peut donner à penser que dans quelques années, à

(1) Binet (Léon). — Leçons de biologie dans un parc. Editions Magnard - 1961.

côté d'une Pharmacopée universelle, réunissant tous les médicaments utilisés à l'échelon mondial, certaines originalités locales continueront à subsister dans les Pharmacopées nationales dont la disparition ne peut être envisagée sur le plan humain.

Pour souligner toute l'importance de cet élément humain en Médecine, nous reprendrons les termes de M. le Professeur PASTEUR-VALLERY-RADOT (1):

« Nos contemporains, stupéfaits des découvertes qui se succèdent sans interruption dans les domaines de l'investigation et du traitement des maladies, commettent l'erreur de considérer la médecine comme une science, à l'égal de la physique et de la chimie. Or, la médecine n'est pas une science, elle utilise les sciences. Elle n'a pas pour but de résoudre des problèmes abstraits, elle traite des problèmes humains, qui sont essentiellement variables selon les cas, car chaque individu a sa personnalité, avec son hérédité, son passé, son comportement physiologique, qui n'est identique à aucun autre, sa particulière sensibilité psychique, son mode individuel de réactions. Le médecin n'a pas en face de lui, une *machine humaine*, il a un *être humain*. »

Il semble que ce devra être, dans l'avenir, le rôle des pharmacopées d'associer des conceptions différentes pour maintenir à la fois tout ce qu'il y a encore d'essentiel dans les apports du passé et pour ne garder des brillantes conquêtes du présent que celles qui auront réellement fait leurs preuves, en ne conservant toujours pour objectif final et dominant que le service de la santé de l'Homme.

(1) PASTEUR-VALLERY-RADOT (Louis) - Mémoires d'un non-conformiste - Grasset - 1966.

ANNEXES

ANNEXE I

PROCÉDURE A SUIVRE EN VUE DU CHOIX DE DÉNOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES RECOMMANDÉES POUR LES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES (*)

L'Organisation Mondiale de la Santé observe la procédure exposée ci-dessous pour l'attribution de dénominations communes internationales recommandées pour les préparations pharmaceutiques, conformément à la résolution WHA3.11 de l'Assemblée Mondiale de la Santé:

1. Les propositions de dénominations communes internationales recommandées sont soumises à l'Organisation Mondiale de la Santé sur la formule prévue à cet effet.

2. Ces propositions sont soumises par le Directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé aux experts désignés à cette fin parmi les personnalités inscrites au Tableau d'experts de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques; elles sont examinées par les experts conformément aux « directives générales pour la formation des dénominations communes internationales », reproduites ci-après. La dénomination acceptée est la dénomination employée par la personne qui découvre ou qui, la première, fabrique et lance sur le marché une préparation pharmaceutique, à moins que des raisons majeures n'obligent à s'écarter de cette règle.

3. Après l'examen prévu à l'article 2, le Directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé notifie qu'un projet de dénomination commune internationale est à l'étude.

A. Cette notification est faite par une insertion dans la *Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé* (1) et par l'envoi d'une lettre aux Etats Membres et aux commissions nationales de Pharmacopée ou autres organismes désignés par les Etats Membres.

(*) Le texte amendé reproduit ici a été adopté par le Conseil exécutif dans la résolution EB.I5.R7 (Actes off. Org. Mond. Santé 1955).

(1) Depuis janvier 1959, cette publication porte le titre de *Chronique O.M.S.*

I) Notification peut également être faite à toute personne portant à la dénomination mise à l'étude un intérêt notoire.

B. Cette notification contient les indications suivantes:

I) dénomination mise à l'étude;

II) nom de l'auteur de la proposition tendant à attribuer une dénomination à la substance, si cette personne le demande;

III) définition de la substance dont la dénomination est mise à l'étude;

IV) délai pendant lequel seront reçues les observations et objections à l'égard de cette dénomination;
nom et adresse de la personne habilitée à recevoir ces observations et objections;

V) mention des pouvoirs en vertu desquels agit l'Organisation Mondiale de la Santé et référence au présent règlement.

C. En envoyant cette notification, le Directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé demande aux Etats Membres de prendre les mesures nécessaires pour prévenir l'acquisition de droits de propriété sur la dénomination proposée pendant la période au cours de laquelle cette dénomination est mise à l'étude par l'Organisation Mondiale de la Santé.

4. Des observations sur la dénomination proposée peuvent être adressées à l'Organisation Mondiale de la Santé par toute personne, dans les quatre mois qui suivent la date de publication de la dénomination dans la *Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé* (voir l'article 3),

5. Toute personne intéressée peut formuler une objection formelle contre la dénomination proposée dans les quatre mois qui suivent la date de publication de la dénomination dans la *Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé* (voir l'article 3).

A. Cette objection doit s'accompagner des indications suivantes:

I) nom de l'auteur de l'objection;

II) intérêt qu'il porte à la dénomination en cause;

III) raisons motivant l'objection contre la dénomination proposée.

6. Lorsqu'une objection formelle est formulée en vertu de l'article 5, l'Organisation Mondiale de la Santé peut soit soumettre la dénomination proposée à un nouvel examen, soit intervenir pour tenter d'obtenir le retrait de l'objection. Sans préjudice de l'examen par elle d'une ou de plusieurs appellations de remplacement, l'Organisation Mondiale de la Santé n'adopte pas d'appellation comme dénomination commune internationale recommandée tant qu'une objection formelle présentée conformément à l'article 5 n'est pas levée.

7. Lorsqu'il n'est formulé aucune objection en vertu de l'article 5 ou que toutes les objections présentées ont été levées, le Directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé fait une notification conformément aux dispositions de la sous-section A de l'article 3, en indiquant que la dénomination a été choisie par l'Organisation Mondiale de la Santé en tant que dénomination commune internationale recommandée.

8. En communiquant aux Etats Membres, conformément à l'article 7, une dénomination commune internationale recommandée, le Directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé:

A. demande que cette dénomination soit reconnue comme dénomination commune de la substance considérée, et

B. demande aux Etats Membres de prendre les mesures nécessaires pour prévenir l'acquisition de droits de propriété sur cette dénomination, notamment en interdisant le dépôt de cette dénomination, comme marque ou appellation commerciale.

DIRECTIVES GÉNÉRALES POUR LA FORMATION DE DÉNOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES APPLICABLES AUX PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES (*)

1. Les dénominations devront se distinguer les unes des autres par leur consonance et leur orthographe. Elles ne devront pas être d'une longueur excessive, ni prêter à confusion avec des appellations déjà couramment employées.

2. La dénomination applicable à une substance appartenant à un groupe de substances pharmacologiques apparentées indiquera cette parenté. Les dénominations ne devront comporter aucune suggestion d'ordre anatomique, physiologique, pathologique ou thérapeutique.

Dans l'application de ces principes fondamentaux, on respectera les principes secondaires suivants:

3. Lorsqu'on formera la dénomination de la première substance d'un nouveau groupe pharmacologique (substance d'origine), on tiendra compte de la possibilité de former ultérieurement d'autres dénominations appropriées pour les substances apparentées du même groupe.

4. On abrégera de préférence les syllabes telles que « méthyl-hydro » et « chloro » (en « médro » et « clo »), etc...

(*) Texte adopté par le Conseil exécutif de l'O.M.S. dans la résolution EB.37.R9 (Actes off. Org. mond. Santé, 1966, 148, 9).

5. Pour former la dénomination de substances ayant une action acide, il convient d'utiliser la désignation généralement employée en chimie et contenant le mot « acidum » (« acide »), à condition que l'expression se prête à l'usage pratique en thérapeutique et en pharmacie. Dans les autres cas, il convient d'utiliser un mot unique et non pas une expression contenant le mot « acide ». Lorsque le mot « acide » ne figure pas dans la dénomination, comme il est de coutume dans la série de la pénicilline par exemple, les sels devront être désignés de préférence par un terme qui ne modifie pas le nom de l'acide d'origine: par exemple « oxacilline » et « oxacilline-sodium » (ou « oxacilline sodique »).

6. Les dénominations choisies pour les substances utilisées sous forme de sels devront en général s'appliquer à la base active (ou à l'acide actif). Les dénominations choisies pour différents sels ou esters d'une même substance active ne différeront que par le nom de l'acide inactif (ou de base inactive). Des exceptions pourront être prévues pour les cas où les deux radicaux du sel ou de l'ester ont une activité pharmacologique.

En ce qui concerne les substances à base d'ammonium quaternaire, la dénomination s'appliquera de façon appropriée au cation ou à l'anion en tant qu'élément distinct d'une substance quaternaire. On évitera de choisir une désignation évoquant un sel aminé.

7. On évitera d'ajouter une lettre ou un chiffre isolé; en outre, on renoncera de préférence au trait d'union.

8. Pour simplifier la traduction et la prononciation des dénominations communes, la lettre « f » sera utilisée de préférence à « ph », « t » de préférence à « th » et « e » de préférence à « ae » ou « oe ».

9. On retiendra de préférence, pour autant qu'elles respectent les principes énoncés ici, les dénominations proposées par les personnes qui ont découvert ou qui, les premières, ont fabriqué et lancé sur le marché les préparations pharmaceutiques considérées, ou les dénominations déjà officiellement adoptées par un pays.

10. La parenté entre substances d'un même groupe (voir paragraphe 2 ci-dessus) sera de préférence indiquée dans la dénomination par l'emploi des syllabes communes énumérées ci-après. Les syllabes ou groupes de syllabes indiqués sans trait d'union pourront être insérés n'importe où dans une dénomination. Dans la mesure du possible, la syllabe ou le groupe de syllabes ne seront utilisés que pour les substances appartenant au groupe en question.

Pour indiquer les relations subsidiaires entre substances d'un même groupe, on adoptera des dénominations qui mettent en évidence les similitudes avec une substance déjà nommée (substance d'origine) et qui comportent une analogie avec la dénomination de cette substance.

Des syllabes générales sont données en fin de liste. Au cas où elles ne s'harmoniseraient pas avec d'autres syllabes proposées, on utilisera le suffixe donnant les meilleurs renseignements.

Latin	*Anglais*	*Français*	
-andr-	-andr-	-andr-	stéroïdes, androgènes
ou-stan-	ou-stan-	ou-stan-	
ou-ster-	ou-ster-	ou-ster-	
-apol	-apol	-apol-	anticoagulants polysulfoniques
-arolum	-arol	-arol	anticoagulants
-bamatum	-bamate	-bamate	tranquillisants de la série du propanediol et du pentanediol
barb	barb	barb	acides barbituriques
bol	bol	bol	stéroïdes anaboliques
-cainum	-caine	-caïne	anesthésiques locaux
cef-	cef-	cef-	antibiotiques possédant un noyau acide céphalosporanique
-cillinum	-cillin	-cilline	pénicillines: dérivés de l'acide carboxy - 6 - amino - pénicillanique
-cort-	-cort-	-cort-	stéroïdes, glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes autres que les dérivés de la prednisolone
-crinum	-crine	-crine	dérivés de l'acridine, antimicrobiens
-curinum	-curine	-curine	curarisants
-cyclinum	-cycline	-cycline	antibiotiques dérivés de la tétracycline.
-dionum	-dione	-dione	antiépileptiques dérivés de l'oxazolidinedione
-estr-	-estr-	-estr-	œstrogènes
-gest-	-gest-	-gest-	stéroïdes, progestatifs
gly-	gly-	gly-	antidiabétiques oraux
io-	io-	io-	milieux de contraste iodés
iod	iod	iod	composés iodés, non utilisés comme milieux de contraste
ou-io-	ou-io-	ou-io-	
-mer-	-mer-	-mer-	composés mercuriels, antibactériens et diurétiques
mito-	mito-	mito-	agents nucléotoxiques, antinéoplasiques
-moxinum	-moxin	-moxine	inhibiteurs de la monoamino-oxydase
-mycinum	-mycin	-mycine	antibiotiques produits par les souches de *Streptomyces*
nifur	nifur	nifur	dérivés du nitro-5 furane
-orexum	-orex	-orex	agents anorexigènes

-praminum	-pramine	-pramine	composés dibenzapiniques du type de l'imipramine
-quinum	-quine	-quine	dérivés de la quinoléine
-serpinum	-serpine	-serpine	dérivés des alcaloïdes du Rauwolfia
-stigminum	-stigmine	-stigmine	anticholinestérasiques
sulfa	sulfa	sulfa	sulfamides ayant une action antibactérienne
-tizidum	-tizide	-tizide	diurétiques dérivés du thiazide
-toinum	-toin	-toïne	antiépileptiques dérivés de l'hydantoïne
-verinum	-verine	-verine	spasmolytiques agissant comme la papavérine
-inum	-ine	-ine	alcaloïdes et bases organiques
-onum	-one	-one	cétones
-onium	-onium	-onium	amines quaternaires.

ANNEXE II

RÈGLEMENT INTÉRIEUR DE LA COMMISSION PERMANENTE DE LA PHARMACOPÉE

pris en application des dispositions de l'article R 5002 du Code de la Santé Publique (2e partie).

Article 1 - La Commission.

La Commission Permanente de la Pharmacopée ci-dessous dénommée: la Commision, est convoquée par le secrétariat avec l'accord du Président, toutes les fois que la nécessité s'en fait sentir, ou si dix membres au moins en font la demande écrite. Les membres de la Commission ne peuvent se faire représenter aux séances.

La Commission peut déléguer à une ou plusieurs Sous-Commissions une partie de ses prérogatives, notamment la possiblité de publier certains travaux, sous réserve de son approbation ultérieure.

Article 2 - Le Conseil.

Le Conseil est constitué par les sept membres de droit énumérés à l'article R 5002 du Code de la Santé Publique (2e partie). Il se réunit toutes les fois que la nécessité s'en fait sentir. Des membres titulaires ou correspondants, ainsi que des personnalités étrangères à la Commission peuvent être convoqués aux séances du Conseil, pour des questions relevant de leur compétence.

Le Conseil reçoit délégation permanente de la Commission pour les décisions à prendre dans le cadre de ses attributions, et dans l'intervalle des séances de la Commission. Les décisions prises lui sont soumises pour approbation dès la réunion suivante.

Article 3 - Le Secrétariat.

Le Secrétariat est constitué, sous la direction du Secrétaire général et du Secrétaire technique, par le bureau Pharmacopée et Formulaire du Service Central de la Pharmacie au Ministère de la Santé Publique et de la Population.

Le Secrétariat assure le fonctionnement administratif, la coordination, la documentation et les relations intérieures et extérieures.

Le courrier qui concerne les questions de pharmacopée lui est adressé; il le transmet si nécessaire aux personnes intéressées.

Article 4 - Le Comité de rédaction.

Le Comité de rédaction assure l'unification de la forme rédactionnelle de la Pharmacopée et de ses suppléments et la correction des épreuves.

Il comprend:

— le Secrétaire technique, président;

— le Secrétaire technique adjoint, chef du bureau de la Pharmacopée et du Formulaire;

— deux membres de la Commission, désignés par elle.

Le Comité de rédaction peut se faire assister par d'autres personnes de son choix et faire appel aux présidents des Sous-Commissions pour toutes les questions relevant de leurs disciplines respectives. Il en réfère au Conseil toutes les fois qu'il le juge nécessaire.

Article 5 - Les Sous-Commissions.

Les sous-commissions de travail sont instituées par la Commission qui fixe leurs attributions et désigne leurs membres. Chaque Sous-Commission élit ensuite son président qui doit être, de préférence, un membre titulaire de la Commission.

Les Sous-Commissions peuvent faire appel à toute personne dont la collaboration est jugée utile pour les travaux dont elles ont la charge.

Les demandes d'admission au titre de membre d'une Sous-Commission sont adressées au Secrétariat. Avec l'accord du président de la Sous-Commission elles sont présentées à la séance suivante de la Commission.

Les Sous-Commissions créent, toutes les fois que cela leur apparaît nécessaire, des « Sections de travail » spécialisées et en désignent les membres. Ces sections peuvent s'adjoindre toute personne qui pourrait leur être utile pour mener à bien les travaux qui leur sont confiés. Quand ces travaux sont terminés, le président et, éventuellement, le rapporteur, présentent un rapport à la Sous-Commission.

Article 6 - Les réunions.

Les Sous-Commissions et les Sections de travail se réunissent à la diligence du Secrétariat, avec l'accord de leur président.

Les convocations sont envoyées, sauf cas de force majeure, au minimum douze jours avant la séance; l'ordre du jour et les documents de travail sont joints.

Le Secrétariat assure la rédaction et l'envoi des procès-verbaux des séances. Un exemplaire, signé du Président est conservé aux archives.

Article 7 - Révision et inscription des monographies et autres textes.

La liste des monographies et autres textes à réviser ou à étudier est fixée par chaque Sous-Commission. Les rapporteurs désignés établissent des projets qui sont ensuite présentés pour adoption à la Sous-Commission compétente.

Pour les produits nouveaux, les projets peuvent être préalablement présentés à la « Commission du Recueil des Médicaments Nouveaux ». Dans ce cas, quand la monographie est adoptée par cette Commission elle fait l'objet d'une publication pour enquête; la monographie revient ensuite pour adoption définitive devant la Sous-Commission spécialisée, mais seulement après un délai minimum de trois mois, à partir de la date de publication.

Toute demande d'inscription d'un produit à la Pharmacopée doit être déposée au Secrétariat. La demande est examinée par la Sous-Commission compétente qui statue. Il peut être fait appel de cette décision devant la Commission.

Aucune spécification, aucun texte de monographie ne doit être communiqué ou diffusé avant sa publication officielle. Les rédacteurs, les correcteurs, les membres des Commissions et toute personne invitée à assister à une séance quelconque, sont tenus à la plus absolue discrétion sur les débats et leurs conclusions.

Article 8 - Contrats de recherche.

La Commission propose l'attribution de contrats de recherche appliquée à la Pharmacopée, dans la limite des possibilités de financement qui lui sont offertes. Le contrat doit être sollicité par une personnalité scientifique soit directement, soit sur invitation de la Sous-Commission de travail compétente.

Dans un premier temps, l'objet de la recherche, la qualification scientifique du contractant, l'importance du financement, la durée du contrat, l'achat éventuel de matériel, et toutes les questions annexes sont examinés par la Sous-Commission de travail, qui statue, après avoir entendu le requérant présent ou représenté. Signification de la décision est faite à l'intéressé par le Secrétariat. Il peut être fait appel de cette décision devant la Commission.

Dans un second temps, après examen des propositions de la Sous-Commission de travail et des appels éventuels, la Commission prend la décision définitive concernant l'attribution du contrat ou le rejet de la demande, et établit éventuellement un ordre de priorité pour l'affectation des fonds disponibles. Cette priorité dépend de l'importance propre de la recherche plus que du nombre de voix obtenues. Les discussions et délibérations, qui se font hors de la présence des personnes concernées, ne sont pas mentionnées au procès-verbal, où seul figure le résultat du vote. Dans tous les cas les votes sont secrets et une majorité absolue de votes positifs est nécessaire. Le vote par correspondance est admis, ainsi que le vote par pouvoir remis à un membre de la Commission. Mais seuls les présents peuvent voter pour l'établissement d'un ordre de priorité.

Une demande de révision, accompagnée de toutes justifications utiles (modification de durée, de financement, etc...) pourra être éventuellement déposée au Secrétariat après l'attribution du contrat. L'examen de cette demande suivra la procédure ci-dessus détaillée.

La Commision du Formulaire est assimilée, en ce qui concerne les contrats de recherche, à une sous-commission de travail.

ANNEXE III

NOTE CONCERNANT L'INCLUSION DANS LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE DE PRODUITS CONTROLÉS PAR LES BREVETS (1)

A la 10e Session de la Commission Européenne de Pharmacopée, la délégation suisse a proposé que la Phényl-butazone et l'Imipramine, dont le sous-comité des questions pharmaceutiques avait suggéré l'inclusion dans la Pharmacopée, ne soient pas adoptés en raison du fait qu'il s'agit de substances brevetées qui ne peuvent être légalement mises en vente en Europe que sous le contrôle du détenteur du brevet. Ceci a donné lieu à une discussion sur le principe général d'inclure des produits brevetés dans la Pharmacopée.

I. — Arguments en faveur de l'exclusion de produits brevetés:

1. Dans de nombreux pays européens, les brevets ne s'appliquent qu'au procédé et non pas à la substance même. Par conséquent, la publication de normes pour ces substances dans la Pharmacopée est susceptible d'encourager les concurrents qui n'ont pas contribué au coût de la recherche.

2. La publication de normes dans la Pharmacopée pourrait être interprétée comme autorisant d'autres fabricants à imiter un produit breveté.

3. Les filiales ou les détenteurs de brevets sont contrôlés par la compagnie mère et ne peuvent fabriquer le produit qu'en conformité avec les spécifications du détenteur. Ainsi, dans les circonstances envisagées, seuls des « pirates » illégaux seraient susceptibles de vendre un produit breveté. Ce n'est pas le rôle de la Commission de la Pharmacopée d'encourager la violation de la loi sur les brevets.

4. Le fabricant est tenu de fournir des renseignements complets et confidentiels aux services compétents du gouvernement des pays où le produit est en vente. Ceci devrait suffire pour permettre aux autorités nationales de contrôle de sauvegarder les intérêts de la santé publique.

(1) Conseil de l'Europe PA/PH/SG (67) 9 du 25 juillet 1967.

5. En ce qui concerne les deux produits en question et d'autres produits visés par le principe à l'étude, la substance n'est pas légalement en vente en vrac, mais uniquement sous forme de spécialités pharmaceutiques.

6. Il serait normal d'inclure des monographies dans la Pharmacopée uniquement si le produit peut être acheté en vrac pour être transformé ensuite en préparations pharmaceutiques, ou si l'on sait que le produit a été mis sur le marché par des sources autres que les détenteurs du brevet.

II. — Arguments en faveur de l'inclusion de produits brevetés dans la Pharmacopée:

1. Le but de la Pharmacopée est de protéger la santé publique et non pas de servir comme agence pour soutenir la loi sur les brevets.

2. La loi sur les brevets dans les pays membres n'est pas uniforme. Dans certains pays, il n'existe que des brevets pour les procédés, tandis que dans d'autres, le brevet s'applique au produit lui-même. L'application d'une règle générale réduirait considérablement le nombre de substances qui pourraient faire l'objet de monographies de pharmacopée.

3. Le contenu de la Pharmacopée ne porte pas atteinte à la loi sur les brevets. Il n'est pas question que la publication d'une monographie permette à des fabricants non autorisés de contrevenir à la loi sur les brevets. Le cas échéant, une note à cet effet pourrait être insérée soit dans les prescriptions générales, soit ajoutée en bas de page dans les monographies individuelles. Une note appropriée, semblable à celle qui a été proposée pour la 6e édition de la Pharmacopée Helvétique, pourrait être rédigée dans les termes suivants:

« L'inclusion de produits dans la Pharmacopée ne tient aucun compte de toute protection dont ceux-ci pourraient bénéficier sous la loi sur les brevets (loi fédérale du 25 juin 1954), ou sous le règlement sur les brevets du 14 décembre 1959. L'admission de tels produits à la Pharmacopée n'implique en aucune façon qu'un brevet peut être librement exploité par un fabricant autre que le détenteur du brevet. »

4. L'existence de produits « pirates », qu'ils soient ou non légalement en vente, suffit en elle-même pour justifier l'inclusion d'une monographie afin de s'assurer que les normes d'un tel produit ne nuisent pas aux intérêts de la santé publique.

5. Il est dans l'intérêt des fabricants d'origine qui ont établi des normes élevées pour leurs produits, de maintenir de telles normes dans la Pharmacopée, car celles-ci serviraient à décourager les éventuels fabricants « pirates » incapables de satisfaire aux normes requises.

6. Un certain nombre de produits brevetés font déjà l'objet de monographies dans la Pharmacopée Internationale et dans certaines Pharmacopées nationales. Par conséquent, les arguments exposés plus haut I. en 1 et 2 semblent avoir peu de poids, étant donné que les fabricants non autorisés ont déjà accès à des normes publiées.

7. Dans les pays où la Pharmacopée indique des normes pour les produits brevetés, il a été possible de s'assurer la collaboration des détenteurs de brevet pour l'établissement de normes appropriées.

8. Que la Pharmacopée Européenne contienne ou non des monographies sur les produits brevetés, le fait demeure que les spécifications de brevet elles-mêmes peuvent être librement examinées par le public. Il en résulte que l'exclusion de tels produits de la Pharmacopée n'assure aucune protection ni au fabricant d'origine ou au détenteur du brevet, d'une part, ni aux intérêts de la santé publique, d'autre part.

ANNEXE IV

MEMORANDUM FRANÇAIS RELATIF AU PROBLÈME DE L'UNIFICATION DES PHARMACOPÉES

présenté en novembre 1952, *à Luxembourg, par le Chef de la délégation française.*

Au cours de la 2e session du Comité d'experts des produits pharmaceutiques en juillet 1951, la délégation française avait proposé la création au sein du Comité de Santé Publique, d'une Commission spéciale de Pharmacopée, en vue de réaliser l'unification des médicaments pour la protection civile, et suggérait que les gouvernements des pays participants au Pacte de Bruxelles soient invités à faire connaître s'ils seraient favorables à la conclusion d'une convention dans leurs pays respectifs, sur les dispositions arrêtées par cette Commission.

Les arrangements de Bruxelles de 1906 et 1929, bien que devenus insuffisants, constituaient une unification universelle dans le domaine des médicaments héroïques.

Or, au cours de sa séance du 12 mai 1952, l'Organisation Mondiale de la Santé a fait adopter un protocole mettant fin à ces arrangements.

Cependant, les dispositions de la Pharmacopée Internationale publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé, dont les autorités nationales de pharmacopée n'ont pu prendre connaissance qu'à la publication de l'ouvrage, se sont révélées difficilement applicables dans les pays européens. Les Commissions nationales de Pharmacopée ne se sont pas encore prononcées sur ces dispositions, mais leur adoption en totalité paraît très peu probable.

De sorte qu'actuellement, en ce qui concerne les médicaments, il n'existe pratiquement plus d'unification sur le plan international.

Comme il ressort du procès-verbal de la 10e session, la délégation belge, puis la délégation néerlandaise ont fait connaître successivement qu'elles donnaient leur accord à la proposition française, tandis que le

délégué britannique expliquait que, si un nouvel organisme international était créé, il serait impossible d'envoyer une représentation officielle sans législation nouvelle, par suite de la position indépendante particulière de la Commission nationale de Pharmacopée dans son pays.

En conséquence, la délégation française suggère, afin de réaliser l'unification des médicaments pour la protection civile, la rédaction d'une pharmacopée commune aux pays du Bénélux, à la Grande-Bretagne et à la France, préparée par la Commission précédemment envisagée.

En ce qui concerne la composition et le fonctionnement de la Commission chargée d'établir cette Pharmacopée, il y aurait lieu d'éviter les erreurs qui ont été commises lors de la constitution du Comité d'experts en Pharmacopée de l'Organisation Mondiale de la Santé et qui ont eu pour conséquence l'inscription dans la Pharmacopée internationale de dispositions qui ne peuvent être adoptées par tous les pays.

Le Comité d'experts créé auprès de l'Organisation Mondiale de la Santé est un organisme restreint dont les membres (10 au maximum) n'ont pas été désignés en tant que représentants de leurs pays respectifs et sont considérés comme experts internationaux au service exclusif de l'Organisation Mondiale de la Santé, ne pouvant solliciter ni recevoir d'instructions d'aucun gouvernement ou d'aucune autorité étrangère à l'Organisation Mondiale de la Santé. Il convient de préciser que les réunions du Comité d'experts ont un caractère privé.

De ce fait, aucun des pays, soit membre de l'Organisation Mondiale de la Santé, soit signataire de l'Arrangement de Bruxelles, n'a participé à l'élaboration de la Pharmacopée Internationale et le Comité d'experts, travaillant sans liaison avec les autorités nationales de Pharmacopée, n'a pu tenir compte des problèmes complexes, particuliers à chaque pays, que pose la réalisation d'une unification internationale des médicaments.

La Pharmacopée commune devra, au contraire, être établie avec la participation active de tous les pays participants donc chacun devra être représenté officiellement à la Commission de la Pharmacopée par des membres désignés par le gouvernement du pays.

Il apparaît évident que les personnalités les plus qualifiées pour faire partie de la Commission de la Pharmacopée commune sont les membres des Commissions nationales de Pharmacopée lorsqu'elles existent, et que c'est parmi eux que devraient être choisis les représentants de chaque Etat.

Le Comité d'experts en Pharmacopée de l'Organisation Mondiale de la Santé, du fait de sa composition, ne correspond qu'à une discipline scientifique par nation.

Il importe, au contraire, que les diverses disciplines scientifiques soient suffisamment représentées au sein de la Commission de la Pharmacopée; c'est pourquoi chaque délégation nationale doit pouvoir

comprendre plusieurs délégués. Toutefois, dans le but de conserver à la délégation une certaine unité, il serait nécessaire de fixer un chiffre maximum limitant le nombre de ses membres et de demander à chaque Etat de nommer un chef de délégation.

Toutes les précautions utiles doivent êtres prises afin que l'égalité la plus complète soit assurée en ce qui concerne la représentation de chaque Etat aux délibérations de la Commission.

Afin d'aboutir à des décisions qui soient acceptables pour tous les Etats, il est primordial que les délibérations ne puissent avoir lieu en l'absence d'un nombre important de délégués et que, de plus, une proposition ne puisse être adoptée qu'à une forte majorité. Il faudrait donc fixer:

1° — le nombre minimum de membres qui devront être présents pour que la Commission puisse valablement délibérer;

2° — l'importance de la majorité nécessaire à l'adoption d'une proposition. Dans ces deux cas, il y a intérêt à retenir le chiffre des deux tiers.

Les décisions de la Commission ne doivent être inspirées que par l'intérêt général de la collectivité et il y a lieu de veiller avec soin à ce que ne se forment pas, sous le couvert de cet organisme, des coalitions d'intérêt. C'est pourquoi les membres de la Commission ne devraient posséder aucun intérêt dans les affaires relevant de la pharmacie pendant l'exercice de leurs fonctions et pendant une certaine durée, à partir de la cessation des dites fonctions.

La multiplicité des problèmes techniques qui se poseront à la Commission rendrait indispensable la répartition des travaux d'études et la préparation des rapports entre un certain nombre de sous-commissions dont chacune serait spécialisée dans une discipline particulière. Pour la même raison, il y aurait intérêt à prévoir la création, par les sous-commissions, à titre temporaire ou durable, de sections de travail pour l'étude de questions très spécialisées.

Il y aurait lieu de prescrire l'étude obligatoire, par la Commission, de toute proposition d'inscription à la Pharmacopée commune dans le but d'éviter que les Etats participants ne soient conduits à adopter de nouvelles monographies en dehors de la Pharmacopée commune.

L'adoption des dispositions de la Pharmacopée Internationale est seulement recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé; elle n'est nullement obligatoire, de sorte que chaque pays a la possiblité de refuser d'appliquer, en totalité ou en partie, lesdites dispositions, ce qui a pour effet de limiter dans de grandes proportions l'efficacité de l'unification tentée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Au contraire, les dispositions de la Pharmacopée dont la délégation française propose la création, devront obligatoirement être substituées dans leur totalité, à celles des Pharmacopées nationales de chaque Etat participant.

Cependant, il pourrait être envisagé de maintenir en complément à la Pharmacopée commune les dispositions ou spécifications particulières à chaque pays qui ne seraient pas contraires à celles de cette Pharmacopée.

Les indications fournies par cet ouvrage seraient de même nature que celles figurant dans les Pharmacopées nationales.

Les travaux de la Commission de la Pharmacopée devront être consacrés en première urgence aux médicaments retenus pour le traitement des brûlés et aux médicaments héroïques figurant dans la liste des médicaments pour la protection civile.

ANNEXE V

CONVENTION
RELATIVE A L'ÉLABORATION
D'UNE PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Les Gouvernements du Royaume de Belgique, de la République Française, de la République Fédérale d'Allemagne, de la République Italienne, du Grand-Duché de Luxembourg, du Royaume des Pays-Bas, de la Confédération Suisse et du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord,

Considérant que les Parties au Traité de Bruxelles du 17 mars 1948, tel qu'il a été amendé le 23 octobre 1954, se sont déclarées résolues à resserrer les liens sociaux qui les unissent et à associer leurs efforts par la voie de consultations directes et au sein des Institutions spécialisées, afin d'élever le niveau de vie de leurs peuples et de faire progresser d'une manière harmonieuse les activités nationales dans le domaine social;

Considérant que les activités sociales régies par le Traité de Bruxelles et exercées jusqu'en 1959 sous les auspices de l'Organisation du Traité de Bruxelles et de l'Union de l'Europe Occidentale se poursuivent actuellement dans le cadre du Conseil de l'Europe, en vertu de la décision prise le 21 octobre 1959 par le Conseil de l'Union de l'Europe Occidentale et de la Résolution (59) 23 adoptée le 16 novembre 1959 par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe;

Considérant que la Confédération Suisse participe depuis le 6 mai 1964 aux activités dans le domaine de la santé publique, exercées conformément à la Résolution précitée;

Considérant que le but du Conseil de l'Europe est de réaliser une union plus étroite entre ses Membres, afin notamment de favoriser le progrès économique et social par la conclusion d'accords et par l'adoption d'une action commune dans les domaines économique, social, culturel, scientifique, juridique et administratif;

Considérant qu'ils se sont efforcés de favoriser dans toute la mesure du possible, le progrès non seulement dans le domaine social mais aussi dans celui connexe de la santé publique, et qu'ils ont entrepris l'harmonisation de leurs législations nationales en application des dispositions précitées;

Considérant que de telles mesures sont à présent plus que jamais nécessaires en ce qui concerne la fabrication, la circulation et la distribution des médicaments en Europe;

Convaincus qu'il est souhaitable et nécessaire d'harmoniser les spécifications des substances médicamenteuses qui, en tant que telles ou sous forme de préparations pharmaceutiques, présentent un intérêt général et sont importantes pour les populations des pays européens;

Convaincus par ailleurs qu'il est nécessaire d'arriver à une mise au point plus rapide des spécifications relatives aux substances médicamenteuses nouvelles qui apparaissent sur le marché en nombre toujours croissant;

Estimant que le meilleur moyen d'atteindre cet objectif est l'établissement progressif d'une pharmacopée commune aux pays européens intéressés,

Sont convenus de ce qui suit:

Article 1er

Elaboration d'une Pharmacopée Européenne

Les Parties Contractantes s'engagent:

(a) à élaborer progressivement une Pharmacopée qui sera commune aux pays intéressés et qui s'intitulera « Pharmacopée Européenne »;

(b) à prendre les mesures nécessaires pour que les monographies qui seront arrêtées en vertu des dispositions des articles 6 et 7 de la présente Convention et qui constitueront la Pharmacopée Européenne deviennent des normes officielles applicables sur leurs territoires respectifs.

Article 2

Organes chargés de l'élaboration de la Pharmacopée Européenne

L'élaboration de la Pharmacopée Européenne sera assurée par:

(*a*) le Comité de Santé Publique dont les activités se poursuivent dans le cadre du Conseil de l'Europe, en vertu de la Résolution (59) 23 visée dans le Préambule de la présente Convention, dénommé ci-après « le Comité de Santé Publique »;

(b) une Commission Européenne de Pharmacopée créée à cet effet par le Comité de Santé Publique, dénommée ci-après « la Commission ».

Article 3

Composition du Comité de Santé Publique

Aux fins de la présente Convention, le Comité de Santé Publique sera composé de délégations nationales nommées par les Parties Contractantes.

Article 4

Attributions du Comité de Santé Publique

1. Le Comité de Santé Publique exercera un contrôle général sur les activités de la Commission qui lui soumettra, à cet effet, un rapport sur chacune de ses sessions.

2. Toutes les décisions prises par la Commission, autres que celles se référant à des questions techniques ou de procédure, devront faire l'objet d'une approbation par le Comité de Santé Publique. Si le Comité de Santé Publique n'approuve pas une décision ou s'il ne l'approuve que partiellement, il la renverra à la Commission pour nouvel examen.

3. Le Comité de Santé Publique, sur le vu des recommandations de la Commission visées à l'article 6 *(d)*, fixera les délais dans lesquels des décisions d'ordre technique relatives à la Pharmacopée Européenne devront être mises en application sur les territoires des Parties Contractantes.

Article 5

Composition de la Commission

1. La Commission sera composée de délégations nationales nommées par les Parties Contractantes. Chaque délégation comprendra trois membres au plus, choisis pour leur compétence dans les questions traitées par la Commission. Chaque Partie Contractante pourra nommer un nombre égal de suppléants ayant des compétences similaires.

2. La Commission établira son règlement intérieur.

3. La Commission élira son Président parmi ses membres par vote secret. Le mandat du Président et les conditions du renouvellement de ce mandat seront réglées par le règlement intérieur de la Commission, étant entendu que le mandat du premier Président sera de trois ans. Au cours de son mandat, le Président ne pourra être membre d'une délégation nationale.

Article 6

Attributions de la Commission

Sous réserve des dispositions de l'article 4 de la présente Convention, les attributions de la Commission consisteront:

(a) à déterminer les principes généraux applicables à l'élaboration de la Pharmacopée Européenne;

(b) à décider des méthodes d'analyses y afférentes;

(c) à faire le nécessaire pour la préparation des monographies à inclure dans la Pharmacopée Européenne et à adopter ces monographies;

(d) à recommander la fixation des délais dans lesquels ses décisions d'ordre technique relatives à la Pharmacopée Européenne devront être mises en application sur les territoires des Parties contractantes.

Article 7

Décisions de la Commission

1. Chacune des délégations nationales visées au paragraphe 1 de l'article 5 de la présente Convention disposera d'une voix.

2. Dans toutes les matières techniques, y compris l'ordre dans lequel elle préparera les monographies visées à l'article 6, la Commission prendra ses décisions à l'unanimité des voix exprimées et à la majorité des délégations ayant droit de siéger à la Commission.

3. Toutes les autres décisions de la Commission seront prises à la majorité des deux tiers des voix exprimées et à la majorité des délégations ayant droit de siéger à la Commission.

Article 8

Siège et réunions de la Commission

1. La Commission tiendra ses réunions à Strasbourg, siège du Conseil de l'Europe.

2. Elle se réunira, sur convocation de son Président, aussi souvent que nécessaire, mais au moins deux fois par an.

3. Elle siégera à huis clos; ses langues de travail seront les langues officielles du Conseil de l'Europe.

4. Le Comité de Santé Publique pourra désigner un observateur chargé d'assister à des réunions de la Commission.

Article 9

Secrétariat de la Commission

La Commission disposera d'un secrétariat dont le chef et les agents techniques seront nommés par le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe après avis de la Commission et en conformité avec le règlement administratif des agents du Conseil de l'Europe. Les autres agents du secrétariat seront nommés par le Secrétaire Général en consultation avec le chef du secrétariat de la Commission.

Article 10

Finances

1. Les dépenses du secrétariat de la Commission et toutes les autres dépenses communes entraînées par l'exécution de la présente Convention seront à la charge des Parties Contractantes conformément aux dispositions du paragraphe 2 du présent article.

2. Jusqu'à la conclusion à cet effet d'un arrangement particulier approuvé par toutes les Parties Contractantes, l'administration financière d'opérations exécutées en vertu de la présente Convention sera réglée conformément aux dispositions régissant le budget de l'Accord Partiel dans le domaine social relatif aux activités visées par la Résolution (59) 23 mentionnée au Préambule de la présente Convention.

Article 11

Entrée en vigueur

1. La présente Convention sera ratifiée ou acceptée par les Gouvernements signataires. Les instruments de ratification ou d'acceptation seront déposés près le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

2. La présente Convention entrera en vigueur trois mois après la date du dépôt du huitième instrument de ratification ou d'acceptation.

Article 12

Adhésions

1. Après la date de l'entrée en vigueur de la présente Convention, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe, siégeant dans sa composition réduite aux Représentants des Parties Contractantes, pourra inviter, selon les modalités qu'il jugera opportunes, tout autre Etat membre du Conseil à adhérer à la présente Convention.

2. Il pourra également inviter, après l'expiration d'un délai de six ans à partir de ladite date, et selon les modalités qu'il jugera opportunes, des Etats européens non membres du Conseil de l'Europe, à adhérer à la présente Convention.

3. L'adhésion s'effectuera par le dépôt, près le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, d'un instrument d'adhésion qui prendra effet trois mois après la date de son dépôt.

Article 13

Application territoriale

1. Tout Gouvernement pourra, au moment de la signature ou au moment du dépôt de son instrument de ratification, d'acceptation ou d'adhésion, désigner le ou les territoires auxquels s'appliquera la présente Convention.

2. Tout Gouvernement pourra, au moment du dépôt de son instrument de ratification, d'acceptation ou d'adhésion ou à tout autre moment par la suite, étendre l'application de la présente Convention par déclaration adressée au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, à tout autre territoire désigné dans la déclaration et dont il assure les relations internationales ou pour lequel il est habilité à stipuler.

3. Toute déclaration faite en vertu du paragraphe précédent pourra être retirée, en ce qui concerne tout territoire désigné dans cette déclaration, aux conditions prévues par l'article 14 de la présente Convention.

Article 14

Durée

1. La présente Convention demeurera en vigueur sans limitation de durée.

2. Toute Partie Contractante pourra, en ce qui la concerne, dénoncer la présente Convention en adressant une notification au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

3. La dénonciation prendra effet six mois après la date de la réception de la notification par le Secrétaire Général.

Article 15

Notifications

Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe notifiera aux Parties Contractantes:

(a) toute signature;

(b) le dépôt de tout instrument de ratification, d'acceptation ou d'adhésion;

(*c*) la date d'entrée en vigueur de la présente Convention conformément à son article 11;

(*d*) toute déclaration reçue en application des dispositions de l'article 13;

(*e*) toute notification reçue en application des dispositions de l'article 14 et la date à laquelle la dénonciation prendra effet.

Article 16

Accords complémentaires

Des accords complémentaires pourront préciser ultérieurement les conditions d'application des dispositions de la présente Convention.

Article 17

Mise en application provisoire

En attendant l'entrée en vigueur de la présente Convention dans les conditions prévues à l'article 11, les Etats signataires conviennent, afin d'éviter tout retard dans la mise en œuvre de la présente Convention, de la mettre en application, à titre provisoire, dès sa signature, conformément à leurs règles constitutionnelles respectives.

BIBLIOGRAPHIE

AUBY (J.M.). — Etude sur le régime juridique du remède homéopathique.

AUBY (J.M.). — COUSTOU (F.). BERNAY (J.), HAUSER (C.). — Droit pharmaceutique. *Librairies techniques - Paris - (*1963-1967).

BALATRE (P.) — La nouvelle Pharmacopée française. *L'Union pharmaceutique*, 25 *janvier* 1938.

BALATRE (P.). — La 7e édition de la Pharmacopée française. *Le Pharmacien de France*, nº 9, 5 *mai* 1951 - *Paris.*

BÉZANGER-BEAUQUESNE (Mme L.). — La Matière médicale dans la 8e édition de la Pharmacopée. *Bull. Soc. Pharm. de Lille. nº* 1, 1965.

BINET (L.). — Au bord de l'Etang - Préface de G. Duhamel. *Maugard, édit. Rouen* - 1939 *et* 1948.

BINET (L.). — Leçons de biologie dans un Parc. *Editions Magnard, Paris*, 1961.

BLANC (P.). — Les dénominations communes internationales des médicaments. *Bull. de la Fédération internationale pharmaceutique, nº* 2, 1950-1951, *Amsterdam.*

BLANC (P.). — Les dénominations communes internationales proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé. *Conférence tenue le* 17 *février* 1967 *à l'Institut Supérieur de Santé de Rome.*

CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE. — Partie législative et Partie réglementaire.

CONSEIL DE L'EUROPE. — Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne. *Doc.* 50 - *Série des Traités et Conventions Européens*, 1965.

CONSEIL DE L'EUROPE. — Commission Européenne de Pharmacopée. *Réglement intérieur, Strasbourg*, 1965.

CONSEIL DE L'EUROPE. — Accord Partiel - Comité de Santé Publique PA/SP(63)4. *Compte-rendu* 5e *session, Sous-Comité des Questions Pharmaceutiques, Rome*, 19-22 *février* 1963.

CONSEIL DE L'EUROPE. — Accord Partiel - Comité de Santé Publique PA/SP(63)17. *Compte-rendu* 6e *session, Sous-Comité des Questions Pharmaceutiques*, Paris, 25-27 *juin* 1963.

CUVIER (G.). — Le nouveau Codex de la Pharmacopée française. *La Presse Médicale*, 6 *novembre* 1965.

DELLEMANN (G.). — Les essais du Codex et leur caractère obligatoire. *Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires*, *n°* 813, 20 *janvier* 1968.

DOCUMENTATION ET TECHNIQUES PHARMACEUTIQUES. — Physicochimie - thérapeutique - technologie.
Les techniques de l'officine.
Documentation sur les sciences naturelles appliquées à la pharmacie. *Vigot Frères, éditeurs.*

DOMANGE (L.). — Considérations sur le contrôle des médicaments. *Annales pharmaceutiques françaises, février* 1955, *page* 130.

DRUEY (J.). — L'expansion de l'industrie chimique en Europe continentale. Produits pharmaceutiques. *Conférence faite au meeting annuel de la Société des Industries chimiques à La Haye, le* 20 *mars* 1967. *Chemistry and Industrie*, 6 *mai* 1967.

GALLO (U.). — La Pharmacopea Gallica, 8e édition. *Bolletino Chimico pharmaceutico de Milan*, *n°* 4, *avril* 1965.

GAUDIN (O.). — Evolution du Codex. *Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires*, *n°* 806, *décembre* 1967.

GIRARD (Mlle M.). — La Pharmacopée internationale. *La Pharmacie industrielle*, *n°* 71, 1964.

GRAINGER (H.S.). — La Pharmacopée Européenne. *La libre Pharmacie*, 23 *n°* 208-5-10, 1966.

GUERIN (H.P.). — La matière médicale dans la Pharmacopée française de 1965. *Produits et problèmes pharmaceutiques, Vol.* 22, *n°* 8, *août* 1967.

HAZARD (R.). — Présentation du premier volume de la Pharmacopée internationale. *Annales pharmaceutiques françaises, tome IX n°* 12, *décembre* 1951, *page* 755.

HUBERT (R.). — Pharmacopée 1965. Le nouveau Codex. *L'Argus des pharmaciens*, 15 *mai* 1965.

HUBERT (R.). — Pharmacopée et Adrapharm. *L'Argus des pharmaciens*, 1er *février* 1967.

HUMBLEY (F.). — Historique du médicament et de la pharmacie. *Futur*, n° 33, *mars* 1967.

JANOT (M.-M.). — Nouveaux aspects scientifiques de la Pharmacopée. *Annales pharmaceutiques françaises, tome IX février* 1951, *page* 129.

JANOT (M.-M.). — « Pharmacopée Internationale » - *Editorial des Annales pharm. franc. janvier* 1956.

JANOT (M.-M.). — La dénomination commune est-elle un mal nécessaire ? *Editorial des Annales pharmaceutiques françaises, janvier* 1957, *page* 15.

JOULIA (M.), BALI (J.P.). — Le contrôle pharmaceutique en Belgique. *Travaux de la Société de pharmacie de Montpellier, Tome XXVII*, 1.

KIGER (J). — Les problèmes du contrôle dans l'industrie pharmaceutique. 1964.

LALANNE (P.). — La prochaine édition de la Pharmacopée et du Formulaire (1962). *Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens n° 92, mai* 1963.

LALANNE (P.). — De l'évolution de la Pharmacopée en Europe (1963). *Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens, n° 103, septembre, octobre* 1965, 3-19

LALANNE (P.). — La Pharmacopée française 1965 et l'introduction de l'homéopathie dans cette Pharmacopée. (1965). *Actualités Homéopathiques*, 11-1967.

LEMAY (R.). — Dénominations communes et marques des spécialités pharmaceutiques. *Muray-Print, Paris* 1968. *Thèse doct. Etat - Pharmacie - Paris* 1968.

LESPAGNOL (L.). — Identification des principaux médicaments d'usage interne. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, n° 2*, 1951.

MARINI-BETTOLO (G.B.). — Introduction historique de la Pharmacopée Européenne. Doc. PA/PH/SG/R2(66)16 du Conseil de l'Europe.

MIDY (P.M.). — Essai comparatif sur la réglementation de l'exercice de la pharmacie en France et à l'étranger. *Thèse doct. univ. Pharmacie - Bordeaux* 1942.

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES. — Commission Permanente de la Pharmacopée - Comptes-rendus des Assemblées plénières des:
— 9 mai 1963
— 24 juin 1964
— 27 avril 1967
— 16 mai 1968.

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES. — Commission du Formulaire National - Comptes-rendus des Assemblées plénières des:
— 1er octobre 1960
— 17 novembre 1960
— 23 février 1961
— 18 novembre 1965.

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES. — Nouvelle édition de la Pharmacopée française (Code analytique des principales substances de base utilisées en Pharmacie). *Informations-Actualités, mai-juin* 1965.

MORETTE (A.). — Quelques caractéristiques actuelles sur la pharmacie aux Etats-Unis. *Produits pharmaceutiques, août* 1951.

ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. — Documentation pharmaceutique, 1947 et 1948.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. — Recueil des résolutions et décisions de l'Assemblée mondiale de la Santé et du Conseil exécutif - 9e *édition, décembre* 1967.

PASTEUR-VALLERY-RADOT (L.). — Mémoires d'un non conformiste. *Grasset* - 1966.

PAUL (R.). — L'aspect industriel des problèmes chimiques. *La Chimie et l'Homme.*

PELLERIN (F.). — Le pharmacien analyste: aperçu de sa formation et de son perfectionnement. *Produits et problèmes pharmaceutiques*, n° 1 *janvier* 1968, *vol.* 23.

PENCIOLELLI (P.) et VAILLE (Ch.). — Manuel pratique de législation pharmaceutique 1946.

PENCIOLELLI (P.) et VAILLE (Ch.). — Code commenté 1954.

PESEZ (M.). — Quelques aspects de l'analyse appliquée aux médicaments. *Bull. de la Société de Pharmacie de Lille*, *n°* 1, 1965.

POPLAWSKI (R.). — Traité de droit pharmaceutique - 1950.

POPLAWSKI (R.), AUBY (J.M.) et COUSTOU (M.). — Traité de droit pharmaceutique. Nouveau commentaire et Supplément au tome I. *Librairies techniques - Paris* 1955.

PREVET (F.). — Derniers propos pharmaceutiques. *Sirey*, 1950.

PREVET (F.). — Variétés pharmaceutiques. *Sirey*, 1960.

REUTTER de ROSEMONT (Dr. L.). — Histoire de la pharmacie à travers les âges. Tome I - De l'Antiquité au XVI[e] siècle.
Tome II - Du XVII[e] siècle à nos jours.

RŒCK-HOLTZHAUER (Mme Y. de). — Les Pharmacopées dans le monde. *Bulletin de la Société des pharmaciens de l'Ouest*, *n°* 2, 1967, *pages* 68 *à* 78.

SAUNIE (R.). — Médicaments et marques de fabrique. *Documentation pharmaceutique*, *document n°* 270, 1948, *Paris.*

SAUNIE (R.). — Evolution du Contrôle et de la Recherche dans l'industrie pharmaceutique. *Imprimerie de la Charité - Montpellier* 1964. *Thèse doct. univ. Pharmacie - Montpellier* 1964.

VAILLE (Ch.). et VOLCKRINGER (J.). — Le problème du verre dans l'emploi des médicaments injectables. *La Presse médicale*, 3 *décembre* 1949.

VALETTE (G.). — L'importance de la pharmacopée dans la limitation du danger thérapeutique. *La médecine praticienne*, *mars* 1967.

VOLCKRINGER (J.). — Unification des Pharmacopées. *Annales pharmaceutiques françaises* 1949 - 7-215.

VOLCKRINGER (J). — Les nouveaux aspects professionnels de la Pharmacopée française, en 1950. *Annales pharmaceutiques françaises*, *tome IX*, *février* 1951, *page* 140.

VOLCKRINGER (J.). — Contribution à l'étude de l'évolution et de l'unification des formulaires et des pharmacopées. *Editions Brandouy*, 1953, *Thèse doct. univ. Pharmacie - Paris* 1953.

VOLCKRINGER (J.). — Des chances d'une unification des médicaments en Europe. *Bulletin de la Société des Docteurs en pharmacie*, 2e *trimestre* 1964.

VOLCKRINGER (J.). — La Communauté Economique Européenne. *Conférence donnée le* 19 *mai* 1964 *à la Faculté de Pharmacie de Paris pour l'Association française des pharmaciens catholiques.*

WURMSER (Mlle L.). — L'homéopathie peut-elle être scientifique? *La documentation homéopathique, décembre* 1961.

Vu et permis d'imprimer
Paris, le 29 octobre 1968

Le Doyen,
Signé : P. MALANGEAU

La Faculté n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

ACHEVÉ D'IMPRIMER SUR LES
PRESSES DE L'IMPRIMERIE
MAISONNEUVE S. A.
LE 22 JANVIER 1969

N° d'Imprimeur: 5512
Dépôt légal: 1er trimestre 1969